

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Dinámicas neurales de los procesos proactivos y reactivos en
el cambio de tarea**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gema Díaz Blancat

Directores

Francisco Barceló Galindo
Fernando Maestú Unturbe

Madrid
Ed. electrónica 2019

DINÁMICAS NEURALES DE LOS a PROCESOS PROACTIVOS Y REACTIVOS EN EL CAMBIO DE TAREA

GEMA DÍAZ BLANCAT

**DIRECTOR
DR. FRANCISCO BARCELÓ GALINDO**

**LABORATORIO DE NEUROPSICOLOGÍA DEPARTAMENTO DE
PSICOLOGÍA UNIVERSIDAD DE LAS ISLAS BALEARES**

**DIRECTOR Y TUTOR
DR. FERNANDO MAESTÚ UNTURBE**

**PSICOLOGÍA BÁSICA II (PROCESOS COGNITIVOS).
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

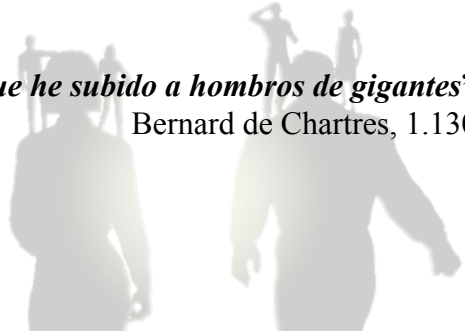
DINÁMICAS NEURALES DE LOS PROCESOS
PROACTIVOS Y REACTIVOS EN EL CAMBIO
DE TAREA

Gema Díaz Blancat

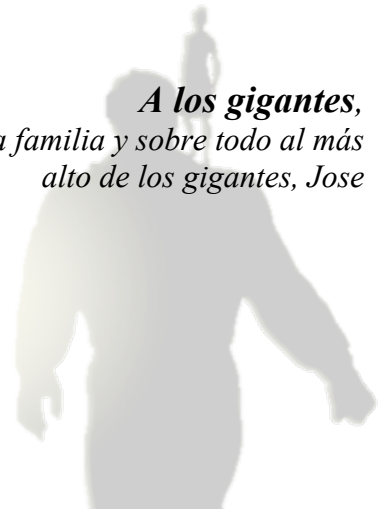
Director
Dr. FRANCISCO BARCELÓ
GALINDO
Laboratorio de Neuropsicología
Departamento de Psicología
Universidad de las Islas Baleares

Director y tutor
Dr. FERNANDO MAESTÚ
UNTURBE
Psicología Básica II
(Procesos cognitivos).
Universidad Complutense de Madrid

“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”
Bernard de Chartres, 1.130



A los gigantes,
A mis gigantes profesores y compañeros, a mi gigantesca familia y sobre todo al más
alto de los gigantes, Jose



Agradecimientos

Me he imaginado escribiendo estos agradecimientos muchas veces, lo esperaba con una ilusión inmensa porque eso suponía que había podido llegar hasta el final y porque podría tener un lugar donde plasmar mi agradecimiento, que es infinito, a aquellas personas que me habéis acompañado, esta tesis también es vuestra. No hay palabras, no hay espacio para hacer mención a todas las cosas que agradezco, verdaderamente siento que no podría hacer nada para demostraros el agradecimiento tan profundo que os tengo.

A mis amigas, aunque estemos lejos y no nos veamos tan frecuentemente como nos gustaría os siento cerca y siempre que pienso en vosotras no puedo evitar sonreír: Susana, Mercedes, María, Tania y Alejandra. Gracias por vuestra alegría, gracias por dejarme contagiarme de ella, gracias porque esas risas me han dado muchas veces el empuje que necesitaba.

Gracias a mi familia, a mi inmensa familia por los valores tan bonitos que tienen y por la suerte que tengo de vivir en ellos. A todos mis titos y titas, a mis primos y primas, a los abuelos y abuelas, algunos ya no podrán escuchar estas palabras pero no por ello es menos importante agradecerles todo lo que nos han dejado, porque todo fue bueno. Gracias por ser una familia divertida, por ser tan buenas personas, por querernos y cuidarnos tanto, por ser tolerantes, porque no juzgáis. Dicen que a la familia no se le puede escoger, te toca, pero si dependiera de una decisión os escogería una y otra vez. Gracias por vuestro apoyo. Y tengo que mencionar especialmente al tito Paco que lleva ocho años llamándome doctora, ahora al menos será cierto, pero lo más importante de ese detalle es que es signo de reconocimiento, orgullo y confianza en que lo conseguiría, gracias. Gracias a los papás de Jose que ahora son mi familia también, por su acogimiento, por el amor y el ánimo que recibo de ellos.

A mis compañeros de laboratorio, M^a Eugenia, Sandra, David, Mayca, Gerardo, Javi, Noelia, Angeles, Pablo, Teo, M^a Carmen, Leo, Bruña, Pilar y Juan os considero más que compañeros, sois amigos, me habéis aportado muchas cosas bonitas más allá de la neurociencia. Leo eres un gran neurólogo, he aprendido mucho contigo, espero trabajar a tu lado muchos años más. Bruña y Pilar merecéis una mención especial por todas las veces que os habéis detenido a explicarme con gusto mis dudas con los datos, con el procesamiento, etc. Y muy especialmente a Juan porque no dudó en acogermme y guiarme, por sus reflexiones, por su apoyo, gracias.

A mi tutor y a mi director de tesis, este trabajo nunca habría existido sin sus esfuerzos. Al Dr. Fernando Maestú, gracias Fernando, aprender a tu lado es un privilegio, eres un líder ejemplar, por tu actitud incansable, por responder siempre sí, por hacer lo imposible para que sea posible. Gracias y enhorabuena por el laboratorio tan bonito de personas que has coseguido. Al Dr. Francisco Barceló, gracias una vez más. Hay tanto que te quiero agradecer... solo podré mencionar algunas cosas pero mi agradecimiento hacia ti no tiene fin: por enseñarme a hacer ciencia, una ciencia hecha con paciencia y constancia, con detalle, una neurociencia que hila muy fino y no deja cabos sueltos, que se cocina a fuego lento para que salga del mejor modo posible. Tus palabras de reconocimiento y de ánimo han sido fundamentales para seguir. Por respetar mis tiempos, unos tiempos complicados por dedicarme a la neuropsicología clínica, gracias a tu oportunidad he comprendido que la clínica, la investigación y la docencia son la misma cosa, imposibles de separar. Por tus horas frente a mis documentos, por tus esfuerzos en convertirlos en una mejor versión, a veces en una versión directamente. Por estar siempre disponible para revisar, para hablar, para hacer una discusión enriquecedora. Gracias Paco.

A mis padres, por supuesto, Juanita y Antonio. Gracias por no imponer nunca nada, por dejarme decidir, por escucharme y tener siempre por respuesta “si crees que es bueno para ti adelante, te ayudaremos” y así lo habéis hecho. Me habéis apoyado de todas las formas posibles: económicamente, emocionalmente y con numerosos esfuerzos que a veces han supuesto quitarnos para darme y lo habéis hecho sin dudar y sé que lo haríais mil veces más. Gracias por sentirnos orgullosos de mí, creo que este es mi principal motor. Nunca habéis puesto una expectativa sobre mí y eso ha tenido dos consecuencias brillantes: La primera es que nunca siento que os decepciono y la segunda

es que no me haya puesto límites para pensar quién puedo ser o qué quiero hacer. Gracias por esto, es realmente importante. Supongo que cuando se tiene un hijo se siente como una extensión de ti, inseparable, yo desde luego me siento muy parte de vosotros, espero que esta tesis, este éxito os dé mucha alegría igual que me la trae a mí porque desde luego también es vuestro logro, es la suma de muchas cosas bien hechas como padres.

Por último, a mi querido Jose, a mi compañero en el día a día, quien está conmigo en lo divertido y en lo que no lo es tanto, a mi amor. Gracias, muchas, muchas gracias. Por ayudarme con esta tesis cuando te pregunto dudas, por tus clases sobre los conceptos que no entran en mi cabeza de psicóloga, por explicarme con paciencia cómo se hacen los análisis en Matlab. Mi agradecimiento para esta tesis en concreto es muchísimo, te has quedado conmigo cuando me he sentado días y días a escribir para acompañarme y animarme, me has ayudado muchísimo a hacer los análisis, a comprenderlos. Admiro tu mente de ingeniero, tu inteligencia y tu facilidad para comprender lo difícil como si fuera nada. Te admiro como investigador, te has hecho a ti mismo, tienes unos logros importantísimos y sé que quedan muchos y cada vez mayores por venir. Pero sobretodo te admiro por como eres, porque siempre pones el blanco sobre el negro, porque prefieres ser feliz a infeliz, esto sí que demuestra lo inteligente que eres... Por ser alegre, optimista, cariñoso y generoso, gracias. Gracias por quererme tanto y tan bien, tengo mucha suerte de poder compartir todo contigo.

Contenidos

Agradecimientos	4
Listado de tablas	9
Listado de figuras	10
Glosario de abreviaturas	11
Resumen	12
Conceptos claves	16
 CAPITULO 1. CONTROL COGNITIVO EN TAREAS DE CAMBIO DE REGLAS	 17
Procesamiento automático y procesamiento controlado	18
Control cognitivo	20
Flexibilidad cognitiva	22
<i>El código de la flexibilidad cognitiva</i>	22
<i>La actualización de las representaciones de control</i>	23
Relación del control cognitivo con otros procesos cognitivos	25
Tareas de cambio de reglas con señal anticipatoria y series alternantes	28
Costes en las tareas de cambio de reglas	29
<i>Hipótesis explicativas de los costes</i>	20
<i>Hipótesis de la reconfiguración de los mapas de estímulos y respuestas</i>	30
<i>Hipótesis de la inercia en la reconfiguración de la tarea</i>	30
<i>Hipótesis de la recuperación asociativa</i>	31
<i>Hipótesis integradora</i>	32
 CAPITULO 2. ANATOMÍA DEL CONTROL COGNITIVO	 34
Definición de función ejecutiva y control cognitivo	35
<i>Papel de los lóbulos frontales en la función ejecutiva</i>	36
<i>Organización jerárquica de la corteza prefrontal</i>	37
<i>Importancia del estudio de la conectividad en la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas</i>	39
Áreas y circuitos en el control cognitivo	40
<i>Áreas de activación y funciones ejecutivas</i>	41
Control cognitivo, un fenómeno de red	43
 CAPITULO 3: MAGNETOENCEFALOGRAFÍA, BASES Y ANÁLISIS DE LA SEÑAL	 47
Sistema de registros MEG utilizado en el estudio	49
Electrofisiología de la señal MEG	50
Ritmos electrofisiológicos del cerebro	52
Sincronización: la comunicación del cerebro	54

Preprocesado de la señal MEG:	55
<i>Limpieza de los datos</i>	55
<i>Calculo de fuentes</i>	58
CAPITULO 4: OBJETIVOS, DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA	
Marco teórico	62
Objetivos e hipótesis generales	64
Metodología	70
<i>Evaluación neuropsicológica</i>	70
<i>Diseño de la tarea y procedimiento</i>	70
<i>Adquisición de datos y procesamiento de la señal MEG</i>	72
<i>Reconstrucción de fuentes de MEG</i>	75
CAPITULO 5: ESTUDIO 1: DINÁMICA NEURAL DEL CONTROL COGNITIVO PROACTIVO EN UNA TAREA ANÁLOGA A LA PRUEBA DE CLASIFICACIÓN DE CARTAS DE WISCONSIN	77
Introducción	81
Métodos	81
<i>Participantes</i>	82
<i>Análisis estadístico</i>	83
Resultados	83
<i>Resultados conductuales</i>	85
<i>Resultados MEG</i>	88
<i>Análisis de correlaciones</i>	90
Discusión	90
<i>Control proactivo temprano en la actualización de la regla</i>	91
<i>Control proactivo tardío en la actualización de la regla</i>	94
<i>Dinámica de la red frontoparietal y la red cingulada-opercular</i>	93
<i>Control proactivo jerárquico</i>	97
CAPITULO 6: ESTUDIO 2: CONECTIVIDAD FUNCIONAL DE LA DETECCIÓN DE LA TARJETA FRENTE AL PROCESAMIENTO DE LA SEÑAL ANTICIPATORIA EN UNA TAREA ANÁLOGA A LA PRUEBA DE CLASIFICACIÓN DE CARTAS DE WISCONSIN	
Introducción	99
Métodos	102
<i>Participantes</i>	102
<i>Análisis de potencia</i>	103
<i>Análisis de conectividad y correlaciones</i>	104
Resultados	105
<i>Potencia</i>	105
<i>Conectividad</i>	106
<i>Correlaciones</i>	112
Discusión	115
Conclusiones generales	126
REFERENCIAS	129

Listado de tablas

Tabla 1.	Funciones cognitivas y su relación con regiones o circuitos.	39
Tabla 2.	Resumen de los resultados conductuales.	81
Tabla 3.	Regiones de interés (RI) que han mostrado diferencias significativas en la amplitud de la señal MEG para la comparación de cambio>repetición en el periodo de la señal anticipatoria.	83
Tabla 4.	Regiones de interés (RI) que muestran diferencias significativas en la amplitud de la señal MEG en los períodos de la señal y del estímulo. Corregido por tamaño de agrupamiento (K=100).	104
Tabla 5.	Resultados de PLV con $p < 0,01$ en la banda de frecuencia theta para todas las comparaciones en el periodo de la señal y de la tarjeta.	107
Tabla 6.	Comparación de los resultados de potencia con la corrección FDR con la corrección por tamaño de la agrupación (K=100).	114

Listado de figuras

Figura 1.	Corteza orbitofrontal, dorsolateral y corteza cingulada	34
Figura 2.	Memoria de trabajo. Relaciones complejas. Propuesta de 4 niveles de control en un modelo en cascada. Propuesta de 4 niveles de respuesta en control cognitivo. Adaptado de Badre (Badre, 2008).	35
Figura 3.	Base electrofisiológica de la señal MEG.	46
Figura 4.	Ritmos electrofisiológicos del cerebro.	48
Figura 5.	Ejemplo de discriminación visual de los componentes hallados por la función (SSP) de la herramienta Brainstorm.	50
Figura 6.	Representación del problema directo e inverso.	53
Figura 7.	Resultados de potencia MEG: diferencias en el promedio de la potencia de MEG ante la señal anticipatoria en las condiciones de cambio y repetición (corrección FDR).	56
Figura 8.	Red dorsal y ventral del sistema de reorientación (Corbetta & Shulman, 2002).	60
Figura 9.	Modelo de redes de adaptación rápida a la tarea y mantenimiento de la tarea. (Dosenbach et al, 2008).	63
Figura 10.	Tarea de cambio de regla análoga al WCST y adaptada a registros MEG.	70
Figura 11.	Correlaciones significativas entre la intensidad de la señal MEG y los costes de reinicio y mixtos y las puntuaciones en los test neuropsicológicos.	84
Figura 12.	Diferencias en la activación entre las condiciones en el período de la señal y de la tarjeta. Los grupos de diferencias fueron significativos a un valor de $p < 0.01$ y con un tamaño de agrupamiento mínimo de 100 vóxeles	86
Figura 13.	Correlaciones significativas entre la intensidad de la señal MEG y los costes de reinicio y mixtos y las puntuaciones en los test neuropsicológicos.	105
Figura 14.	Resultados de correlaciones entre los enlaces de conectividad y los costes conductuales en la tarea.	108
Figura 15.	Resultados de correlaciones entre los enlaces de conectividad y los resultados de las pruebas neuropsicológicas.	110
Figura 16.	Activaciones encontradas en la región calcarina y en el surco pre y post central según el atlas Destrieux.	111
Figura 17.	Activaciones encontradas en la región calcarina y en el surco pre y post central según el atlas De Destrieux, la region esta sombreada, debajo de ella se ve la activación específica que se encontró tras el análisis con FDR.	113

Glosario de abreviaturas

BA: Área según el atlas de *Brodmann*
CCA: Corteza cingulada anterior
CF: Conectividad funcional
CFM: Corteza frontal medial
CPF: Corteza prefrontal
CPFL: Corteza prefrontal lateral
D: Hemisferio derecho
EEG: Electroencefalografía
FDR: *False discovery rate* (Método estadístico para eliminar falsos positivos)
GFI: Giro frontal inferior
GR: Giro recto
GSM: Giro supramarginal
GTM: Giro temporal medio
HEL: Helsch
HPI: *Head position indicator* (indicador de posición de la cabeza)
Hz: Hercios
I: Hemisferio izquierdo
INS_a: Ínsula anterior
INS_p: Ínsula posterior
LFI: Lóbulo frontal inferior
LPI: Lóbulo parietal inferior
LPS: Lóbulo parietal superior
MEG: Magnetoencefalografía
MMSE: *Mini mental state examination* (Test breve de evaluación neuropsicológica)
MNI: *Montreal neurological institute* (Instituto neurológico de Montreal)
ms: milisegundos
PCN: Precúneo
PLV: *Phase locking value* (método de cálculo de la sincronización en fase)
RM: Resonancia magnética
RMf: Resonancia magnética funcional
RI: Región de interés
SQUIDS: *Superconducting quantum interference devices*
(dispositivos superconductores de interferencia cuántica)
SSP: *Signal space projection* (proyección en el espacio de las señales)
TR (TRs): Tiempo de respuesta / tiempos de respuesta
TSSS: *temporal signal space separation* (separación de la señal en espacio y tiempo)
WCST: *Wisconsin card sorting test* (test de clasificación de cartas de Wisconsin)

Resumen

Un supuesto común ha sido que el control ejecutivo frontal se requiere principalmente para la detección del objetivo (Posner y Petersen en *Ann Rev Neurosci* 13: 25–42, 1990). Alternativamente, el control cognitivo también se ha relacionado con la actualización anticipada de la información del conjunto de tareas, un punto de vista que destaca los procesos de control proactivo. Las redes corticales frontoparietales contribuyen tanto al control proactivo como a la detección de estímulos reactivos, aunque su dinámica de activación aún está en gran parte inexplorada. Para examinar esto, analizamos las activaciones de magnetoencefalografía (MEG) obtenidas para las señales anticipatorias y para los estímulos objetivo en un análogo de identificación de tareas de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Nuestros resultados revelaron activaciones MEG rápidas, transitorias y en gran parte específicas a los cambios en regiones frontoparietales y cíngulo-operculares en la anticipación de las tarjetas de destino, que incluyen (1) señales MEG precoces (100–200 ms) en regiones visuales, temporoparietales y cortezas prefrontales del hemisferio derecho (surco de calcarina, precuneus, giro frontal inferior, ínsula anterior y giro supramarginal); y (2) señales MEG posteriores en la ínsula anterior derecha y posterior (200–300 ms) y la unión temporo-parietal izquierda (300–500 ms). En todos los casos, se observó una mayor intensidad de la señal MEG en las señales de cambio en relación con las condiciones de repetición. Además, los costes de reinicio de comportamiento y las puntuaciones de la prueba de memoria de trabajo (dígitos hacia adelante) correlacionaron con las activaciones MEG anticipatorias en los nodos claves de la red frontoparietal.

Este estudio se completó con un trabajo de análisis de conectividad en MEG para aportar precisión anatómica a los resultados de la dinámica temporal (Cooper et al., 2015). Los procesos de control proactivos relacionados con la preparación para el cambio se asociaron con la coordinación en sincronía de los lóbulos parietales inferiores entre hemisferios, con una conexión antero-posterior formada por el precúneo y la

corteza cingulada anterior (derechas), y el lóbulo parietal superior izquierdo con la ínsula posterior derecha. Además, las regiones sensoriales auditivas se establecieron como moduladoras fundamentales del control específico para el cambio de regla, en concreto Heschl con el giro supramarginal y Heschl con el giro temporal medial, todas en hemisferio derecho. Las conexiones más rostrales en el período de la señal estuvieron relacionadas con el mantenimiento de la tarea y son conexiones cruzadas entre hemisferios: ínsula posterior derecha con giro frontal medial izquierdo y Heschl derecha con ínsula anterior izquierda. Para el periodo de la tarjeta apareció como significativa la conexión entre ínsula anterior izquierda y giro recto derecho (red cíngulo opercular) en el mantenimiento de la regla y precúneo derecho e ínsula posterior derecha. Los procesos de control reactivo relacionados con la actualización de la regla y el control de la interferencia se asociaron con una red anteroposterior, concretamente formada por precúneo derecho e ínsula posterior derecha.

En general, los resultados de este trabajo respaldan un papel importante del control cognitivo proactivo en la alternancia de reglas, con activaciones de MEG específicas de cambio rápidas y transitorias que se encuentran en los nodos clave de las redes frontoparietal ventral y cíngulo-opercular.

Abstract

Traditionally, a common assumption has been that frontal executive control is required primarily for target detection (Posner and Petersen in *Ann Rev Neurosci* 13: 25-42, 1990). Alternatively, cognitive control has also been linked to the anticipated updating of task set information, a point of view that highlights proactive control processes. Frontoparietal cortical networks show both proactive control and the detection of reactive stimuli, although their activation dynamics are still largely unexplored. To see this, we analyzed magnetoencephalography (MEG) activations for the anticipation signals and for the estimation of the objectives in an analogous identification task of the Wisconsin card classification test. Our results revealed fast and transient MEG activations in the frontoparietal and cingulo-opercular networks in the anticipation of target cards, which include (1) early MEG signals (100-200 ms) in visual, temporoparietal, and prefrontal cortices of the right hemisphere; and (2) later MEG signals in the right anterior and posterior insula (200-300 ms) and the left temporo-parietal junction (300-500 ms). In all cases, a greater MEG activity was observed in the anticipatory cue of the switch condition. In addition, the behavior reset steps and the working memory capacity test scores were correlated with MEG activations at the key nodes of the frontoparietal network.

This study was complemented with a connectivity analysis to provide anatomical precision of the temporal dynamics (Cooper et al., 2015). The proactive control processes related to the preparation for the change were associated with the coordination in the synchrony of the inferior parietal lobes between the hemispheres, with an anterior-posterior connection formed by the precuneus and the anterior cingulate cortex (right), and the upper left parietal lobe with right posterior insula. In addition, auditory sensory regions were established as fundamental modulators of the specific control for the change of the rule, namely Heschl with the supramarginal gyrus and Heschl with the temporal temporal gyrus, all in the right hemisphere.

The more rostral connections in the signal period were related with the task maintenance, and are interhemispheric connections: right posterior insula with left frontomedial gyrus, and right Heschl with left anterior insula. For the task period, the connection between left anterior insula and right rectus gyrus (i.e. cingulo-opercular network) became significant during the rule maintenance, and additionally the right precuneus and the right posterior insula became synchronized. Reactive control processes related with the update of the task set and the interference control were associated with an anteroposterior network, defined by the right precuneus and the right posterior insula.

In general, the results of this thesis support an important role of the proactive cognitive control in the task switching, with specific fast and transient MEG activations that are located in the key nodes of the ventral frontoparietal and cingulo-opercular networks.

Conceptos claves

Actualización de reglas
Cambio de regla en la tarea
Coherencia de fases
Conectividad
Control cognitivo
Flexibilidad cognitiva
Función ejecutiva
Inhibición
Magnetoencefalografía
Mantenimiento de la tarea
Memoria de trabajo
Periodo de la señal anticipatoria
Periodo del estímulo diana
Potencia en MEG
Procesamiento proactivo
Procesamiento reactivo
Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin card sorting test*)
Resonancia magnética
Tareas de cambio de reglas con señal anticipatoria

1

Cap. 1. Control cognitivo en tareas de cambio de reglas

CONTENIDOS DEL CAPITULO

Procesamiento automático y procesamiento controlado

Control cognitivo

Flexibilidad cognitiva

El código de la flexibilidad cognitiva

La actualización de las representaciones de control

Relación del control cognitivo con otros procesos cognitivos

Tareas de cambio de reglas con señal anticipatoria y series alternantes

Costes en las tareas de cambio de reglas

Hipótesis explicativas de los costes

Hipótesis de la reconfiguración de los mapas de estímulos y respuestas

Hipótesis de la inercia en la reconfiguración de la tarea

Hipótesis de la recuperación asociativa

Hipótesis integradora

Procesamiento automático y controlado

El control cognitivo es posiblemente la característica que más nos diferencia a los humanos del resto de seres vivos, y nos capacita para dirigirnos hacia un objetivo de forma inmediata o a largo plazo. Esta capacidad nos permite ir de la percepción a la acción mediante un comportamiento voluntario y consciente. Nos permite hacer cosas tan complejas como planificarnos, tomar decisiones o solucionar problemas. A menudo dirigimos nuestro comportamiento a pesar de que recibimos influencias irracionales o instintivas que nos llevarían a fracasar en nuestro objetivo, y supone un equilibrio entre procesamiento controlado y automático, que es una de las dicotomías conceptuales más ampliamente discutidas en la psicología cognitiva. En 1960 Miller acuñó el término control cognitivo para hacer referencia a esos mecanismos precisos y diferentes de los niveles básicos de análisis psicológico o neurobiológico (Miller, 2001).

De forma general, los procesos automáticos son involuntarios, no precisan esfuerzo y se producen fuera de la consciencia. Mientras que los procesos controlados se encuentran bajo el control flexible e intencional de la persona en estado consciente, por ese motivo se encuentran limitados por la cantidad de recursos cognitivos disponibles. De hecho, esta es probablemente, una de las suposiciones más controvertidas en la definición del control cognitivo, mientras que los procesamiento automáticos se pueden llevar a cabo en paralelo; las tareas guiadas requieren mecanismos de procesamiento de la información que están limitados en capacidad, aunque en los procesamiento controlados también existen mecanismos de mantenimiento de la tarea que serán discutidos más adelante a lo largo de este capítulo. En las últimas décadas los estudios de neurociencia nos han permitido dissociar estas dos formas de procesamiento. Por un lado el procesamiento automático está constituido a base de hábitos y asociaciones entre estímulos y respuestas (E-R), por otro, el procesamiento controlado donde el comportamiento es guiado deliberadamente hacia un objetivo, aquí la asociación es diferente, se busca una respuesta para cumplir un objetivo (R-O). Además se han diferenciado sustratos fisiológicos para ambos tipos de procesamiento, vías diferenciadas en las que se implementan las dos formas de procesamiento (ampliar información en Wit, Corlett, Aitken, Dickinson, & Fletcher,

2009; Noonan, Mars, & Rushworth, 2011; Wan Lee, Shimojo, & O'Doherty, 2014; Wunderlich, Dayan, & Dolan, 2012)

La diferenciación entre los procesamiento controlados y automáticos se ha utilizado para explicar diferentes situaciones psicopatológicas, por ejemplo, el trastorno obsesivo-compulsivo o las adicciones. El paradigma de referencia elegido por Snyder, (1975) como ejemplo del procesamiento controlado frente al automático son las tareas Stroop (MacLeod, 1991). En estas tareas compiten dos procesos: la lectura de una palabra que indica un color y la identificación de un color. Los adultos son casi universalmente más rápidos para leer una palabra en voz alta que para nombrar el color de un estímulo. Al responder a estímulos incongruentes (por ejemplo, la palabra "ROJO" que se muestra escrita con tinta de color verde), el color del estímulo casi no tiene impacto en la respuesta de lectura de palabras, mientras que la palabra interfiere con el nombre del color. Además, los intentos de nombrar el color mientras se realiza otra tarea no relacionada (como la aritmética mental) se ven afectados, pero esta tarea será probablemente compatible con la lectura de la palabra. Este fenómeno ocurre porque la denominación del color es un proceso controlado, mientras que la lectura de palabras es automática. La tarea de Stroop se convirtió rápidamente en un paradigma fundamental para estudiar el procesamiento controlado y automático aunque no ha sido el único. Las tareas de asociación implícita (Greenwald, Nosek, & Banaji, 1995) han sido también ampliamente estudiadas, estas tareas nos han permitido comprobar que la memoria genera asociaciones automáticas entre las representaciones mentales de los objetos (conceptos) que no dependen de la voluntad o el control de la persona. El paradigma de flancos, también conocido con el nombre de tarea de los flancos, tarea de compatibilidad de los distractores o tarea de Eriksen en honor de quien la ideó (Eriksen & Eriksen, 1974), consiste básicamente en identificar un estímulo, *estímulo objetivo*, que se presenta rodeado o flanqueado de otros estímulos denominados *flancos o distractores* a los que hay que ignorar. La tarea del sujeto consiste en dar una respuesta u otra y esta depende del estímulo objetivo; por ejemplo, si aparece la letra "G" hay que responder pulsando una tecla del ordenador, y si aparece la letra "H" hay que pulsar otra diferente. Se ha demostrado que la interferencia producida por los flancos, medida en tiempo de reacción, surge, al menos en gran parte, de la activación de respuestas competitivas automáticas frente a la respuesta controlada que el sujeto debe dar (García et al., 2003).

Control cognitivo

El procesamiento controlado y guiado por la demanda que queremos satisfacer supone una de las características más notables del sistema cognitivo humano que tiene capacidad para configurarse y reconfigurarse ante la realización de tareas específicas. Los procesos que están detrás de tal adaptabilidad son conocidos como control cognitivo. Se han propuesto varios modelos teóricos sobre cómo se logra el control de la cognición (Baddeley, 1996; Jonathan D. Cohen, Dunbar, & McClelland, 1990; Norman & Shallice, 1986), y se ha avanzado hacia la identificación de sus sustratos anatómicos (J D Cohen, Braver, & O'Reilly, 1996; Jonathan D. Cohen & Servan-Schreiber, 1992; Desimone & Duncan, 1995; Goldman-Rakic, 1996; Posner & Petersen, 1990). A pesar de la importancia de estos esfuerzos para caracterizar la función del control cognitivo aún se sabe muy poco sobre cómo se produce la intervención de los procesos de control. Las teorías existentes describen los mecanismos relevantes que entran en juego cuando se requiere su participación, pero sin una explicación de cómo se detecta la necesidad de intervención o cómo se desencadena la intervención en sí misma.

Para que una teoría sobre el control cognitivo sea completa debe ofrecer una explicación de cómo el sistema determina cuándo se requiere el control. Según Kahneman (1973) a menudo es el intento real de realizar una tarea difícil lo que lleva a poner en marcha los recursos cognitivos (Kahneman & Tversky, 1973). Esto parece consistente, por ejemplo, con el hallazgo de que los participantes que realizan la tarea Stroop muestran una mayor interferencia en primer o segundo ensayo en cada bloque (Tzelgov, Henik, & Berger, 1992). Una vez que los procesos de control relevantes se ocupan de guiar el rendimiento de la tarea, ¿cómo se modula u optimiza su influencia? Existe evidencia de que los ajustes en el control ocurren en respuesta a variaciones en el rendimiento. Por ejemplo, el tiempo de reacción y la precisión tienden a aumentar después de errores (Laming, 1968; Rabbitt, 1966). Incluso en ausencia de errores, el control parece ajustarse a las demandas de tareas. Otro ejemplo de la literatura de

Stroop es que los participantes tienden a mostrar menos interferencia en los ensayos incongruentes si estos son frecuentes en comparación con los ensayos congruentes que si son raros (Lindsay & Jacoby, 1994; Logan & Zbrodoff, 1979). Por último cabe preguntarse cuándo se retira el control, con práctica en algunas tareas inicialmente difíciles, el rendimiento se vuelve cada vez más automático (JR Anderson, 1982; Schneider & Shiffrin, 1977). Cuando esto sucede, la necesidad de control disminuye.

Además de las hipótesis de cómo se resuelve el conflicto, cómo se detecta que el control es necesario o cómo se automatiza la tarea, la neurociencia actual necesita responder a cómo sucede esto en el cerebro, es decir, qué tipo de operaciones o procesos neurales están implicados, en qué escala temporal se desarrollan esos procesos, y en qué estructuras anatómicas. Los próximos capítulos de este trabajo persiguen este propósito.

Flexibilidad cognitiva

La capacidad cognitiva en torno a la que gira el control es la flexibilidad, la habilidad para cambiar, para reconfigurar y ejecutar un variado repertorio de respuestas, incluso que nunca se han dado antes. El control se produce a través de una serie de acontecimientos internos que son capaces de guiar el proceso de forma endógena hasta dar la respuesta acertada al estímulo diana. Éstas representaciones pertenecen a la memoria declarativa y de forma general, los modelos neurales asumen que se activan diferentes regiones de la corteza prefrontal que están asociadas a la representaciones de la tarea (Miller & Cohen, 2001). Sin embargo, aún no se conoce de forma específica como estas se implementan en el cerebro. Entender la flexibilidad cognitiva humana en términos de mecanismos de procesamiento es uno de los mayores retos en el estudio del control cognitivo, los esfuerzos han llevado a los investigadores a centrarse en que el sistema debe satisfacer varias características:

- a) Tiene que tener un código de representación suficientemente amplio para incluir las características de las que depende el comportamiento;
- b) Tiene que poder adquirir o configurar cada código desde la experiencia,
- c) También tiene que tener la habilidad para actualizar activamente la representación apropiada al contexto y
- d) La habilidad para seleccionar de forma previa y apropiada la representación que está active.

El código de la flexibilidad cognitiva

¿Cuál es este código? ¿cuál es la forma de las representaciones utilizadas para guiar de manera flexible el rendimiento?. La respuesta más aceptada es que debe haber un código combinatorio sistemático, un "vocabulario" que abarque eficientemente el espacio de posibilidades de conexiones en la red neural responsable del control (Eliasmith, 2012). Para enfrentar este desafío debemos comprender cómo surgen las representaciones de control a través del aprendizaje y el desarrollo.

Hay al menos dos líneas de trabajo teórico que abordan los mecanismos de aprendizaje que subyacen al control cognitivo: La primera de ellas explora la idea de que, con la arquitectura neural apropiada, los algoritmos de aprendizaje de refuerzo simples pueden extraer representaciones de la experiencia que sean lo suficientemente abstractas y compositivas como para aproximar el procesamiento similar a un símbolo, incluso si no son completamente simbólicas en el sentido de apoyar arbitrariamente vinculación variable (Kriete, Noelle, Cohen, & O'Reilly, 2013; Rougier, Noelle, Braver, Cohen, & O'Reilly, 2005). La segunda línea explora una extensión del aprendizaje de refuerzo simple, conocido como "aprendizaje de refuerzo jerárquico", que es sensible a la estructura objetivo-subgrupo anidada de muchas tareas, y explota esto para extraer representaciones que pueden usarse para controlar el comportamiento (Badre & Frank, 2012; Botvinick, Niv, & Barto, 2009). Estos dos enfoques se complementan entre sí, y no son excluyentes entre sí.

La actualización de las representaciones de control

Todas las arquitecturas de modelos que abordan el control cognitivo implementan algún mecanismo para regular la activación y el mantenimiento de las representaciones de control. En los sistemas de producción, esto generalmente se gestiona mediante el disparo de representaciones que se encargan de actualizar los contenidos de la memoria de trabajo. Sin embargo, varias características críticas varían de un modelo a otro: cuántas producciones se pueden disparar a la vez; si lo hacen en sincronía o no; y los mecanismos de "resolución de conflictos" requeridos para seleccionar cuál de un conjunto de producciones competidoras se pueden disparar en un momento dado (Egner, T., 2017).

Una cuestión muy relacionada con este trabajo y respecto al momento de la actualización del control, es si sucede antes de la necesidad de cambiar la representación de control o 'justo a tiempo' (es decir, cuando aparece la primera indicación de la necesidad para un nuevo estado de control). Estas estrategias se han denominado control "proactivo" y "reactivo", respectivamente (Braver, 2012). Este problema genera preguntas interesantes sobre cómo se puede optimizar el control, así como sobre su

interacción con otros sistemas de memoria, cuestiones que se abordarán más adelante.

Pero, ¿Cómo aprende el sistema a actualizar las representaciones de control? Probablemente la señal de activación puede estar estrechamente relacionada con, o incluso puede depender, de los mismos mecanismos utilizados para el aprendizaje de refuerzo. Las señales de control se seleccionan en base a un análisis de coste-beneficio que toma en cuenta el valor esperado de las señales de control en disputa, y selecciona las que maximizan este valor (Shenhav, Botvinick, & Cohen, 2013). Una pregunta íntimamente relacionada es cómo el valor de la experiencia previa se equilibra con el valor de tener éxito en una nueva experiencia, esto se conoce como la transacción explorar-explotar. Aunque no existe una solución completa para el equilibrio entre explorar y explotar, el trabajo reciente ha comenzado a examinar cómo los humanos manejan este problema (Daw, O'Doherty, Dayan, Seymour, & Dolan, 2006). Estas líneas de trabajo examinan cómo, al elegir un curso de comportamiento, los agentes deben ponderar el valor de adquirir información (es decir, exploración, al servicio del aprendizaje y, por lo tanto, de recompensa futura) frente al valor de la recompensa inmediata (es decir, de la explotación y utilización inmediata de la información). Aquí, al igual que con los mecanismos de actualización, hay propuestas sobre el papel que pueden desempeñar los mecanismos neuromoduladores en la regulación de esta función crítica del control (Aston-Jones, 2005; Yu & Dayan, 2005) que pueden ayudar a indexar esta función y proporcionar pistas tanto para su funcionamiento normal como para el papel que juega en la patología clínica. Otra consideración sugiere que el aburrimiento puede reflejar el coste de oportunidad con respecto a la información; es decir, el aburrimiento puede ser el valor que adquiere la exploración (Geana, Wilson, Daw, & Cohen, 2016; Cohen, 2017).

Relación del control cognitivo con otros procesos cognitivos

El control cognitivo está vinculado a otros procesos, tales como la función ejecutiva, la atención, la memoria de trabajo, la inhibición, el autocontrol y la memoria.

Función Ejecutiva

Es difícil distinguir el uso de “función ejecutiva” del de “control cognitivo” y, al menos dentro del vocabulario psicológico cognitivo, el control cognitivo ha reemplazado en gran medida el uso de función ejecutiva. Probablemente porque no son cosas independientes. Ver una explicación más amplia en el Capítulo 2, apartado *“Definición de función ejecutiva y control cognitivo”*.

Atención

La construcción del control cognitivo surgió de la literatura sobre la atención, y permanece íntimamente ligada a ella. Incluso se podría argumentar que estos constructos son inseparables, y la atención se refiere a una de las funciones más fundamentales del control: la selección de algunos procesos sobre otros (Ardid, Wang, & Compte, 2007; Deco & Rolls, 2005). Aunque no es la única función responsable del control, su papel consiste en seleccionar los estímulos sensoriales, y como veremos en la discusión de esta tesis, también en la modulación del control cognitivo.

Memoria de trabajo

Los primeros estudios sobre memoria de trabajo la entendían como un búfer que almacena la información necesaria para los procesos ejecutivos (Baddeley & Hitch, 1974), posteriormente se supo que también tenía que ver con las representaciones de los objetivos que guían el comportamiento (J Anderson, 1983). Los modelos de control de red neuronal han enfatizado lo último (Dehaene & Changeux, 1991). En general, parece existir un consenso de que el control cognitivo depende críticamente de al menos un componente de la memoria de trabajo: la activación y el mantenimiento de

representaciones de control utilizadas para guiar el procesamiento (Miller & Cohen, 2001) y, además, que una función crítica del control consiste en regular el contenido de este componente de la memoria de trabajo.

Inhibición

Los mecanismos de control proporcionan una inhibición directa y específica de los procesos automáticos (es decir, más habituales) (Buckholtz, 2015). Sin embargo, hay poco apoyo directo para esta suposición más allá del dominio de los reflejos neurológicos. Una alternativa a esta primera forma de inhibición (o inhibición dirigida) es la inhibición competitiva: el control permite que esos procesos compitan más eficazmente con otros procesos que interfieren. Puede ser difícil, e incluso imposible, distinguir entre inhibición dirigida y competitiva solo atendiendo a razones teóricas. Sin embargo, la inhibición competitiva parece más parsimoniosa (debería ser más fácil seleccionar y respaldar un proceso único que la inhibición directa de todos los procesos competidores potenciales). Si bien los mecanismos de inhibición subyacentes a la selección aún no se han identificado, cada vez es más claro que el sistema de control tiene acceso a un "mecanismo de detención" que produce una forma de inhibición más general o global. Esto es sugerido tanto por la evidencia conductual (Verbruggen & Logan, 2008), como por la evidencia neural relacionada con los ganglios de la base, y en particular por el núcleo subtalámico (Adam R. Aron & Poldrack, 2006).

Autocontrol

Es obvio que los déficit de autocontrol son una característica fundamental de una amplia gama de trastornos clínicos, desde el trastorno obsesivo compulsivo hasta la drogadicción y el juego. Aunque, como muchos de los constructos discutidos anteriormente, no existe una definición científicamente aceptada del término autocontrol, en el uso común se refiere a "la capacidad de controlarse uno mismo, en particular las emociones y los deseos". Una vez más, queda por determinar si la construcción del control cognitivo, como tradicionalmente se define y estudia en el laboratorio, se puede extender sin problemas al dominio del autocontrol en el mundo real (Buckholtz, 2015). Hay al menos dos formas en que el autocontrol puede involucrar factores específicos del dominio: (a) la naturaleza del proceso que preside el control; y

(b) lo que parece ser la naturaleza fundamentalmente intertemporal de las decisiones que implican el autocontrol (Egner, T., 2017).

Memoria a largo plazo, memoria prospectiva y planificación

La recuperación de información implica restablecer una representación activa del contexto (Tulving, 2002) en el momento de la codificación en memoria y por asociación. Esto vincula el papel de las representaciones de contexto en el control y la memoria a largo plazo. Un área de investigación importante y creciente se centra en la interacción entre el control y la memoria a largo plazo al servicio de la planificación y la memoria prospectiva. Esto se puede entender como una forma de memoria prospectiva ("recordar" hacer algo en el futuro), lo que supone una forma simple de planificación. Cada vez hay más pruebas de que esta capacidad para programar un proceso controlado para la ejecución futura depende de una interacción entre los mecanismos de control y la memoria episódica (Einstein & McDaniel, 2005). Cuando se presenta una instrucción (o se concibe un plan de acción), se forma una asociación en la memoria episódica entre la representación de control requerida para ejecutar el comportamiento necesario y las condiciones futuras bajo las cuales debería ejecutarse ese plan. Luego, cuando se dan esas condiciones, la asociación en la memoria episódica provoca la recuperación de la representación de control, que se vuelve a activar en la memoria de trabajo, y se pone en marcha la regla. Pero, ¿cuándo se usa este mecanismo en lugar de la activación inmediata de la representación de control? Esta es una pregunta estrechamente relacionada con el uso del control proactivo frente al reactivo que ocupan un lugar preeminente en la discusión de esta tesis.

Tareas de cambio de reglas con señal anticipatoria y series alternantes

Tanto en investigación como en clínica los paradigmas de cambio de reglas son una herramienta útil para el estudio de los procesos de control cognitivo y de la conducta adaptativa y flexible, en estas tareas los sujetos tienen que alternar la regla entre dos o más de ellas y esto se compara con los ensayos de repetición. Estas tareas, a menudo están inspiradas en el *Wisconsin Card Sorting Test*, una herramienta de evaluación neuropsicológica ampliamente utilizada para obtener indicadores de la capacidad de flexibilizar ante el cambio. En la prueba se presentan varias tarjetas de estímulo al participante, al que se le dice que empareje las cartas, pero no cómo debe hacerlo; sin embargo, se le informa si una coincidencia en particular es correcta o incorrecta y esto le ayuda a cambiar la regla de emparejamiento o no. El WCST se lleva a cabo en aproximadamente 12-20 minutos y genera varios índices psicométricos, que incluyen números, porcentajes y percentiles de: categorías logradas, ensayos, errores y errores perseverativos. Uno de los problemas fundamentales que nos plantea esta prueba y la mayoría de los paradigmas de cambio de regla inspirados en ella, es que no permiten hacer un análisis del control proactivo diferenciado del *feedback*.

Meiran (Meiran, 2000) introdujo los paradigmas de cambio con señales anticipatorias para poder manipular de forma independiente los procesos de reconfiguración del cambio y separarlos de los que puedan estar vinculados al *feedback* positivo o negativo. Este autor señala que es imposible diferenciar qué parte de los costes es debida a los procesos de interferencia, y qué parte es producida por los procesos de reconfiguración activa en los paradigmas tradicionales sin indicadores del cambio independientes al *feedback*. Además los participantes podrían haber comenzado a prepararse para el cambio en cualquier momento previo a la respuesta, o incluso mientras ejecutan la tarea previa. Los paradigmas de cambios con señales anticipatorias, ofrecen una solución a estos problemas. Meiran (, 2000) demostró que cuando los sujetos pueden preparar la respuesta y saben que va a tener una clave que les permite generar una regla adecuada se reducen los costes de respuesta confirmando así que tanto de la interferencia proactiva como la reconfiguración activa juegan un papel importante

en la modulación de los costes de respuesta.

Por otro lado e independientemente del *feedback* los primeros paradigmas de cambio de reglas hacían ensayos sucesivos del mismo tipo (cambio o no cambio) y esto plantea al menos dos inconvenientes derivados del hecho de que las condiciones de cambio y repetición son medidas en secuencias independientes. En primer lugar, resulta difícil determinar en qué medida los costes del cambio en las secuencias mixtas son debidos al coste del cambio per se, o al mantenimiento de ambos sets activos al mismo tiempo. En segundo lugar, el uso de tareas separadas deja abierta la posibilidad de que los participantes adopten diferentes estrategias bajo condiciones de cambio y de repetición, o que simplemente una de las tareas requiera más esfuerzo que la otra (Rogers & Monsell, 1995). Con el fin de evitar estos problemas, Rogers y Monsell (1995) introdujeron el “paradigma de series alternantes” donde las condiciones de cambio y repetición se alternan dentro del mismo bloque de ensayos.

Por las razones expuestas, en este trabajo se utilizará un paradigma de series alternantes con señales anticipatorias que indican la regla a seguir.

Costes en las tareas de cambio de reglas

Se han descrito varios fenómenos asociados a las tareas de cambio de reglas, por un lado los costes asociados al cambio, llamados “costes del cambio” consisten en que las respuestas son más lentas y los errores más probables en los ensayos de cambio frente a los de repetición. Otro fenómeno relacionado con el anterior es el llamado “coste residual” dentro del que podemos entender a los “costes mixtos” y los “costes de reinicio”, los costes mixtos hacen referencia a que por lo general la respuesta es más lenta cuando existe más de una regla la memoria operativa que cuando no existe conflicto entre reglas, es decir cuando comparamos las ejecuciones de condiciones de alternancia frente a las ejecuciones en condiciones con ausencia de cambio. Por último los “costes de reinicio” describen el efecto de que en los primeros ensayos de repetición y de cambio se produce un incremento en los tiempos de reacción respecto al resto de ensayos de la serie. Además de los costes hay otro fenómeno de interés: el efecto de preparación. Si se da información de la próxima regla y el tiempo permitido para prepararse, el coste promedio de cambio se reduce (Monsell, 2003).

Hipótesis explicativas de los costes

Hipótesis de la reconfiguración de los mapas de estímulos y respuestas

Existen varias hipótesis explicativas de estos costes medidos en tiempo y errores. La primera de ellas hace alusión al tiempo que requieren las operaciones de control. Para cambiar la regla se requiere realizar un cambio mental sobre lo que se venía haciendo, esta reconfiguración probablemente incluye la necesidad de desplazar la atención a otros elementos del estímulo, o entre criterios conceptuales, hay que recuperar reglas de acción (cómo hacerlo) de la memoria de trabajo, habilitando un conjunto de respuestas diferente y ajustando los criterios de respuesta. El reajuste implicará la inhibición de los elementos del conjunto de la regla anterior, así como la activación del conjunto de la regla requerida. De forma intuitiva se puede pensar que el coste del cambio refleja el tiempo consumido por el reajuste. El efecto de preparación

sugiere que, si se permite suficiente tiempo, este reajuste puede lograrse bajo control endógeno, antes del inicio del estímulo. El coste residual es más complejo. Rogers y Monsell sugieren que una parte de la reconfiguración no se puede realizar hasta que se active exógenamente por los atributos de estímulo asociados con la tarea (Rogers & Monsell, 1995). Rubinstein y colaboradores caracterizan esta parte como la recuperación de las reglas de estímulo-respuesta desde la memoria a largo plazo a la memoria de trabajo (Buchler, Hoyer, & Cerella, 2008)(Rubinstein, Meyer, & Evans, 2001). Una propuesta alternativa, sugiere que el reajuste se hace de forma completa antes del estímulo (dada la oportunidad), y si no se ha hecho de forma anticipada, entonces se hará cuando aparezca el estímulo, y defienden que no es un procesamiento parcial que pueda completarse entre las fases pre y post estímulo diana. Esta idea de todo o nada es respaldada por el funcionamiento de la memoria de trabajo, los intentos de recuperación tienen éxito o fracasan en un momento temporal muy concreto, por lo que alargar este tiempo no facilita la recuperación (DeJong, 2000).

Hipótesis de la inercia en la reconfiguración de la tarea

La segunda hipótesis tiene que ver con la inercia de la reconfiguración de la tarea. Según esta hipótesis la presencia del coste del cambio deriva de la activación persistente de los procesos establecidos durante la ejecución de los ensayos de la tarea anterior (Allport, Styles, & Hsieh, 1994). Este modelo propone que los costes de cambio dependen más de la tarea desde la que se cambia, que de la tarea hacia la que se cambia. Desde esta perspectiva, el coste del cambio reflejaría un tipo de interferencia proactiva de los mapas estímulo-respuesta establecidos durante la tarea previa, y que interferirían con la realización de la tarea en curso. Y por tanto el coste del cambio se vería reducido con el incremento del intervalo de preparación entre estímulos, a más tiempo transcurrido más se debilitará la representación de los mapas estímulo-respuesta anteriores. Uno de los hallazgos más sorprendentes en apoyo de esta hipótesis en los experimentos de Allport y colaboradores (1994) fue que el tamaño del coste observado cuando los participantes cambiaban entre dos tareas que implicaban estímulos diferentes dependía de si los participantes habían realizado recientemente otra tarea distinta que implicara los mismos estímulos (por ejemplo, dígitos y letras). Otra evidencia a favor de esta hipótesis de interferencia se encontró en que si se ampliaban los intervalos hasta el estímulo el efecto disminuía hasta desaparecer (desaparecía con intervalos mayores a 1100 ms). Si el coste refleja el tiempo consumido por los procesos de reconfiguración,

cabría esperar una reducción del coste durante los intervalos largos, en los que hay tiempo para reconfigurar en anticipación del siguiente estímulo de cambio, frente a los ensayos cortos. Los resultados mostraron la ausencia de diferencias de preparación entre los costes del cambio entre ensayos con intervalos cortos y largos (Allport et al., 1994).

Hipótesis de la recuperación asociativa

Según Monsell (, 2003), incluso cuando se realiza la tarea con una sola regla (por ejemplo, denominación de palabras), las respuestas son más lentas si los sujetos han realizado otra tarea proporcionada por los mismos estímulos (por ejemplo, denominación de color) en los minutos previos (Allport & Wylie, 1999). Este *priming* a largo plazo se ha atribuido a la recuperación asociativa de conjuntos de reglas que están asociadas con el estímulo diana (Allport & Wylie, 2000) y parece que es la fuente de los costes mixtos. Allport y sus colegas encontraron que este sesgo se amplía en las pruebas de cambio de reglas, o cuando se reanuda la tarea después de una breve pausa, lo que sugiere que la interferencia asociativa puede contribuir también a cambiar los costes (Alan Allport & Wylie, 2000). Otro experimento (Waszak, Hommel, & Allport, 2003) demostró que este sesgo puede ser bastante específico del estímulo.

Hipótesis integradora

Las teorías iniciales tendieron a tratar de explicar los costos del cambio en términos de un solo mecanismo pero la mayoría de los autores ahora reconocen una pluralidad de causas, mientras se sigue discutiendo sobre la combinación exacta de esas causas (Monsell, 2003). Por ejemplo, aunque los efectos de la preparación de reglas en tareas de alternancia con señal anticipatoria implican la activación asociativa de conjuntos de reglas competidoras, esto no es capaz de explicar por si mismo los costes de cambio observados ya que los costes de cambio residual ocurren incluso con estímulos "univalentes" (es decir, aquellos asociados con una sola tarea) para los cuales no debería haber competencia asociativa (Rogers & Monsell, 1995), y los costes de cambio a veces no ocurren para estímulos bivalentes donde debería haber ser una competencia asociativa masiva (Hunt & Klein, 2002). Al coste residual contribuye en

buena medida la transferencia transitoria de activación o inhibición del conjunto de reglas, pero no está claro si el efecto es ralentizar procesos específicos de la regla (por ejemplo, selección de respuesta). o desencadenar procesos de control adicionales (incremento de la entrada de control cuando se detecta un conflicto de respuesta). Probablemente el sistema requiera de la combinación de ambos mecanismos.

Si existe algo más de consenso en torno a la idea del efecto de preparación en las tareas de cambio de reglas con señal anticipatoria, se cree que esta preparación proactiva refleja un proceso de reconfiguración endógena y que se si no se lleva a cabo antes del inicio del estímulo, entonces debe realizarse después (Monsell, 2003).

2

Cap. 2. Anatomía del control cognitivo

CONTENIDOS DEL CAPÍTULO

Definición de función ejecutiva y control cognitivo

Papel de los lóbulos frontales en la función ejecutiva

Organización jerárquica de la corteza prefrontal

Importancia del estudio de la conectividad en la corteza prefrontal y funciones ejecutivas

Áreas y circuitos en el control cognitivo

Áreas de activación y funciones ejecutivas

Control cognitivo, un fenómeno de red

Definición de función ejecutiva y control cognitivo

Las funciones ejecutivas se entienden como un conjunto amplio de procesos y subprocesos que trabajan para coordinar y organizar otras funciones cognitivas, por esta razón autores como Goldberg se han referido a ellas de forma metafórica como “el director de una orquesta” que se encarga de coordinar y unir diferentes partes de la composición para que el resultado sea armonioso y responda al objetivo final. Función ejecutiva no es sinónimo de control cognitivo aunque son dos conceptos estrechamente relacionados.

Las funciones ejecutivas son procesos que incluyen la planificación, secuenciación, anticipación, razonamiento, flexibilidad, inhibición, solución de problemas, autorregulación, autocontrol y fluencia. Existe controversia en considerar si algunas funciones atencionales y de memoria se deben considerar función ejecutiva. Su agrupación y el nombre que recibe cada proceso es diferente según el autor, pero lo realmente importante es que todos los expertos comprendan del mismo modo el proceso, independientemente del nombre que reciba, o de si su agrupación es más o menos amplia. Algunos ejemplos de funciones ejecutivas son: La capacidad para planificar una ruta en autobús con varios intercambios hacia un lugar novedoso; la capacidad para comportarnos según las reglas sociales; la capacidad para guiar, supervisar y reconducir los pasos que seguimos hasta conseguir finalizar un trabajo, o aprobar un examen; solucionar un problema cotidiano como podría ser perder un tren, barajando entre diferentes alternativas de respuesta y escogiendo la que mejor se ajusta para conseguir nuestro objetivo de manera eficiente, etc.

Por otra parte, el control cognitivo está en relación con la atención, la memoria de trabajo y la inhibición. La conducta adaptativa humana exige una eficiente y rápida sucesión de respuestas voluntarias e involuntarias en un entorno en constante cambio. Cada día, cada persona, necesita tener comportamientos que se adaptan al objetivo de la

tarea, el ambiente guía las acciones y debemos adaptar una y otra vez nuestras respuestas. Generalmente tenemos que seleccionar la información relevante para responder en un contexto espacio-temporal repleto de estímulos irrelevantes para la acción en curso. Los mecanismos cerebrales responsables del control atencional nos permiten seleccionar la información relevante e inhibir la información irrelevante dentro de un mismo contexto, así como seleccionar los programas motores de respuesta adecuados a cada momento. Por ejemplo, el control atencional resulta necesario cuando hablamos por teléfono en un entorno ruidoso. En este caso debemos seleccionar los estímulos relevantes e inhibir los estímulos irrelevantes del entorno.

Papel de los lóbulos frontales en la función ejecutiva

Tradicionalmente, el término función ejecutiva ha estado estrechamente vinculado al de lóbulo frontal. La neuropatología y sobre todo los pacientes con daño cerebral adquirido en el lóbulo frontal han venido demostrando firmemente esta relación. Los pacientes con lesiones dorsolaterales muestran dificultad en la fluencia verbal y no verbal, en la capacidad para resolver problemas, en la capacidad para planificar y en la capacidad para recuperar información, entre otras. Las lesiones orbitofrontales producen desinhibición, irritabilidad, conductas compulsivas, pensamientos obsesivos y déficit en el entendimiento de las relaciones sociales. Las lesiones que afectan al cíngulo producen déficit en la iniciativa, es decir, apatía. Fallos en el sistema motivacional que en los casos más agudos lleva al mutismo acinético.

Duncan y Owen (2000) realizaron un meta análisis sobre activación en estudios de RMf con diferentes paradigmas de función ejecutiva, distinguieron tres agrupamientos de activación, y por lo tanto, de especialización de la corteza prefrontal: 1. La corteza dorsolateral medial; 2. La corteza ventrolateral medial; y 3. La corteza cingulada anterior dorsal (Figura 1). La activación de estas tres áreas coincidía para diferentes tipos de tareas cognitivas: respuesta al conflicto, memoria de trabajo, tareas de cambio y tareas de discriminación perceptiva. Los autores se plantearon entender estas regiones como el ejecutivo central pero la información era insuficiente para afirmarlo. En este momento se entendía que era necesario un modelo que integrara funcionalmente estas regiones a través de una red distribuida, sólo este enfoque

permitiría entender la contribución de la corteza prefrontal en la función ejecutiva. El siguiente paso no sería fácil, se trataba de conseguir hacer no sólo mapas anatómicos, sino funcionales y capaces de explicar qué regiones conectan con qué otras teniendo en cuenta una alta variabilidad de la tarea, de las experiencias y de las destrezas de la persona. Se necesitaba no sólo comprender los circuitos, se trataba de analizar redes muy flexibles capaces de tener en cuenta esta información. Catorce años más tarde nos encontramos más cerca de este conocimiento aunque todavía con un largo horizonte por delante. A lo largo de este capítulo se intenta hacer una síntesis de los hallazgos más significativos en este recorrido.

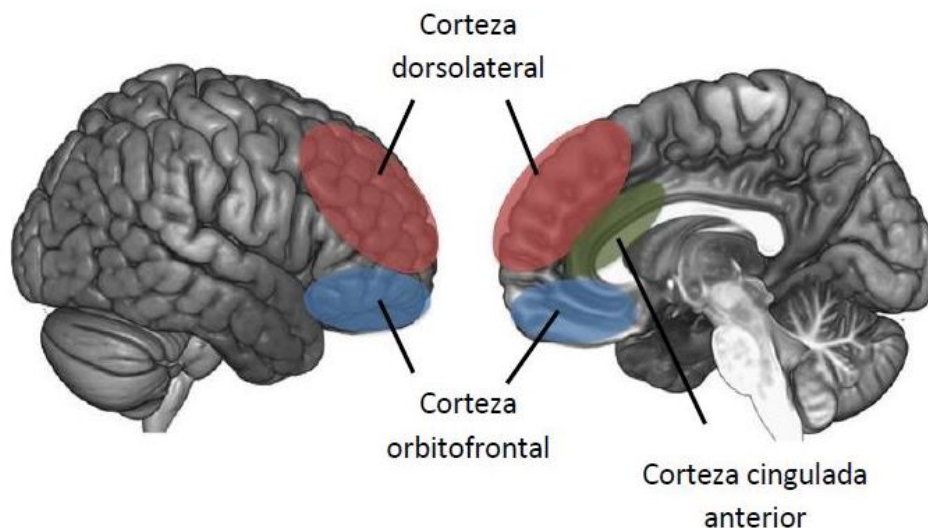


Figura 1. Corteza orbitofrontal, dorsolateral y corteza cingulada.

Organización jerárquica de la corteza prefrontal

El lóbulo frontal es el más grande de nuestro cerebro y ontogénicamente es el último en madurar, no llegando a su completa formación hasta los dieciocho años de edad aproximadamente. Los procesos madurativos se van produciendo y desarrollando desde zonas occipitales y parietales: sensoriales y motoras, hasta las áreas frontales: cognitivas de alto nivel. De aquí la explicación de que una lesión cerebral en edades

tempranas tiene consecuencias en el posterior desarrollo de los lóbulos frontales y en la correcta adquisición, por ejemplo, de las funciones ejecutivas.

Los lóbulos frontales se sitúan en lo más alto de la jerarquía de la evolución. Sabemos que a diferencia de los animales o de nuestros antepasados, los lóbulos frontales han ido desarrollándose cada vez más rostralmente dotándonos de las capacidades que nos hacen propiamente humanos. Una discusión de la neurociencia actual es si también existe jerarquía funcional y si estas últimas áreas de evolución anteriores se encargan de los procesamiento más complejos o abstractos. Badre (2008) hizo una revisión de la evidencia sobre la organización jerárquica a lo largo del eje rostro caudal de la corteza prefrontal. Los resultados de diferentes estudios no fueron concluyentes ya que la hipótesis se ajusta sólo en algunos dominios. La jerarquía se obtuvo para las representaciones que van de lo concreto (sometidas a un control temporal próximo), a lo abstracto (sometidas a un control temporal más amplio) en el eje que recorre desde la corteza premotora a la parte más frontopolar, situando las representaciones más abstractas en regiones más rostrales. Los resultados fueron similares en el estudio con memoria de trabajo. Pero para las relaciones complejas entre estímulos no se observó esta disposición jerárquica, se observó activación ventromedial, dorsolateral y frontolateral para características concretas, relaciones de primer orden y relaciones de segundo orden respectivamente. (Ver Figura 2)

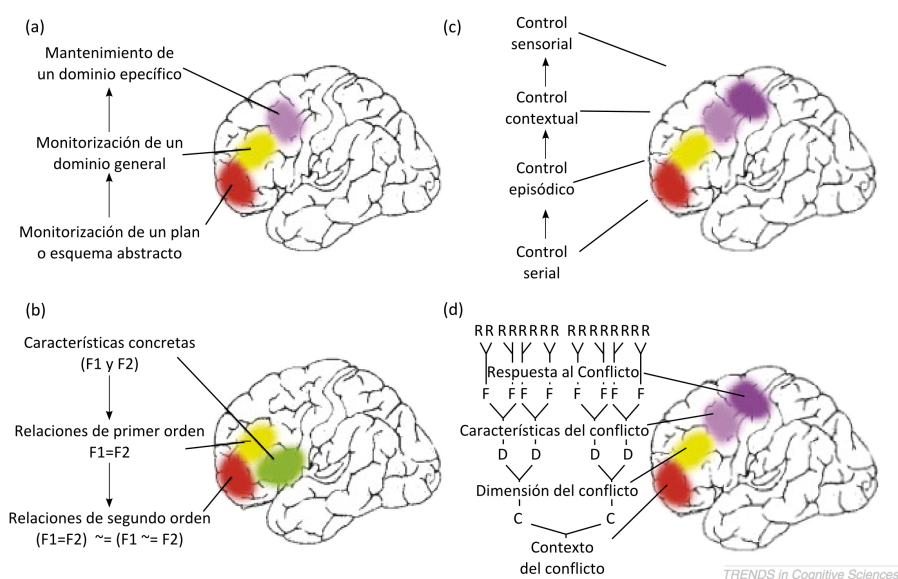


Figura 2. A) Memoria de trabajo. B) Relaciones complejas. C) Propuesta de 4 niveles de control en un modelo en cascada. D) Propuesta de 4 niveles de respuesta en control cognitivo. Adaptado de Badre (Badre, 2008).

Importancia del estudio de la conectividad en la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas

Además de los pacientes con lesiones frontales que han manifestado síndrome disejecutivo, también se evidencia disfunción ejecutiva en pacientes con lesiones estructurales, por ejemplo, en ganglios de la base, globo pálido o cerebelo, advirtiendo que hay estructuras que también juegan un papel fundamental en la función ejecutiva mediando a través de circuitos. Por ejemplo, en los enfermos de Parkinson a menudo los neuropsicólogos identifican un déficit en las pruebas de función ejecutiva, se sabe que el circuito corticoestriado está estrechamente unido a la corteza frontal a través del tálamo y del globo pálido, siendo su patología responsable de esta sintomatología. Como en otras áreas cognitivas, hoy día no podemos comprender el correcto funcionamiento de la función ejecutiva sin entender que es producto de la correcta mediación de flexibles y dinámicas redes cerebrales. La caracterización de estas redes hoy día se consigue mediante los análisis de conectividad. Estudios actuales, a los que haremos referencia a lo largo del capítulo, nos ponen en la pista de conocer esa dinámica de integración funcional en las redes responsables del control cognitivo y la función ejecutiva.

Áreas y circuitos el control cognitivo

Hoy día podemos afirmar que la participación de los lóbulos frontales en la función ejecutiva es necesaria, pero insuficiente para explicar un constructo tan amplio que abarca múltiples subprocesos. Desde luego, un sistema tan complejo como el ejecutivo que es capaz de integrar la información sensorial, emocional y cognitiva que llega a través de un bombardeo constante de estímulos internos y externos, requiere de un sistema en un sustrato fisiológico muy complejo. No hay duda de que ese sustrato es la red, una red dinámica, robusta y flexible. Parte del esfuerzo de la neurociencia actual es invertido en la comprensión de esta red. Sabemos que se trata de una red que conecta estructuras límbicas y paralímbicas, pasa por el nodo talámico, que requiere de la corteza cingulada y se comunica con la corteza dorsolateral frontal. Pero necesitamos respuestas más concretas sobre las regiones que participan en función de cada tarea, sobre su arquitectura y su dinámica temporal. Para las dos primeras cuestiones encontramos explicación en los estudios con RMf, sobre la dinámica temporal los estudios con magnetoencefalografía y electroencefalografía pronto se encontraran en disposición de aportar información más concluyente.

En la historia de la neurociencia fue preciso conocer regiones de activación antes de llegar al estudio de las redes. En la metodología de análisis de redes es preciso definir cuáles son las regiones de interés. Cualquier investigador que se enfrente al estudio de una red debe delimitar las regiones relevantes para su tarea, este es el proceso que se verá más adelante y que ha sido abordado en esta tesis. Por estas razones se va a dedicar los siguientes párrafos a la definición de estas áreas antes de pasar a la descripción de las redes.

Áreas de activación y funciones ejecutivas

Con lo discutido anteriormente no queda duda que el córtex prefrontal es una región clave en la integración de información para construir pensamientos, representaciones de pasado o futuro, y para dar contingencias adecuadas al medio según nuestra experiencia.

Cada función ejecutiva ha sido relacionada con ciertas áreas de activación. En la Tabla 1 se muestra un resumen de lo que numerosos estudios de RMf han venido demostrando durante años en esta relación función-activación.

Además de las áreas revisadas en la Tabla 1, sabemos que existen tres circuitos fronto-subcorticales diferenciados estructural y funcionalmente que resultan particularmente relevantes para el control ejecutivo: el prefrontal-dorsolateral, el orbitofrontal y el cíngulo anterior, también recogidos en la Tabla 1.

La relación entre tareas ejecutivas y activación en regiones corticales y subcorticales ha sido ampliamente estudiada y los resultados, hoy día, son consistentes. Sin embargo, poco se sabe sobre la dinámica temporal de activación de estas regiones. Las técnicas de EEG adolecen de gran dificultad para mostrar suficiente precisión en la localización anatómica de las fuentes, aunque esta dificultad puede solventarse mediante los estudios con magnetoencefalografía. Se han demostrado diferencias en los tiempos de activación para cada región en una tarea tan típicamente ejecutiva como es el test de clasificación de cartas de Wisconsin (Wisconsin card sorting test; WSCT). En el estudio de (Periáñez et al., 2004), se introdujeron modificaciones en la tarea para adaptarla al estudio de señales neurofisiológicas (Barceló, 2003), y de hallaron que ante la señal de cambio de regla la región más tempranamente activada (100-300ms) era el giro frontal inferior, seguida de dos picos de activación en la corteza cíngula anterior (200-300 and 400-500 ms), mientras el giro supramarginal se mostró activado tardíamente (300-400 y 500-600 ms). Las regiones encontradas coincidían con estudios anteriores de RMf, pero además aportaban información en una escala temporal fina.

La conectividad es un concepto que tiene que ver con la activación, con la sincronía y con la dinámica temporal. Sin embargo, el estudio de cada variable por separado no es útil para conocerla. El conocimiento sobre los circuitos también resulta insuficiente, pues varios circuitos pueden estar implicados en una misma red, y la red no tiene un sustrato físico tan diferenciado como el de los circuitos, pues funcionalmente la red es más dinámica que el circuito.

Función	Región
Memoria de trabajo (span verbal)	Lóbulo parietal posterior
Memoria de trabajo (span espacial)	Lóbulo temporal izquierdo
Codificación de información	Corteza prefrontal-dorsolateral
Actualización/manipulación de la información	Corteza prefrontal-dorsolateral
Mantenimiento de la información	Corteza prefrontal-ventrolateral
Tareas de alternancia de regla	Giro frontal inferior, corteza cingulada anterior
Inhibición	Corteza cingulada y corteza orbitofrontal
Planificación	Corteza prefrontal, ganglios de la base y cerebelo
Toma de decisiones	Corteza prefrontal-ventrolateral y orbitofrontal

Función	Circuito
Memoria de trabajo espacial y verbal, la planificación, la secuenciación, la generación de criterios cognitivos y la flexibilidad cognitiva.	Circuito dorsolateral
Procesamiento de señales emocionales para la toma de decisiones y procesos de inhibición.	Circuito orbitofrontal
Monitorización de la conducta y la corrección de los errores	Cingulado anterior

Circuito Prefrontal Dorso Lateral: Parte de la corteza dorsolateral proyecta hacia la cabeza más dorso-lateral del núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral el núcleo dorso-medial y ventral anterior del tálamo, desde donde vuelve a proyectar a la corteza dorsolateral.

Circuito frontal orbitolateral: Se origina en la corteza orbital lateral del prefrontal y proyecta hacia el núcleo caudado y el pálido dorsomedial, de ahí a los núcleos ventral anterior y medial dorsal del tálamo, para volver la corteza frontal orbital.

Circuito cingular anterior: Tiene su origen en la corteza cingulada anterior y proyecta hacia el estriado ventral (límbico), al tubérculo olfatorio y hacia zonas del caudado y putamen ventromedial. El retorno se realiza a través del pálido rostralateral y el núcleo dorsomedial del tálamo hacia la corteza cingulada anterior.

Tabla 1. Funciones cognitivas y su relación con regiones o circuitos.

Control cognitivo como un fenómeno de red

Antes de que las técnicas de neuroimagen permitieran el estudio de las redes lo que se sabía es que un conjunto de regiones cerebrales distribuidas a lo largo de las cortezas prefrontal y parietal se activaban conjuntamente a través de diversas demandas de control cognitivo (Accolla et al., 2016; Duncan & Owen, 2000). Estas regiones incluyen la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza cingulada anterior, la corteza insular anterior, la corteza parietal posterior y la corteza pre-motora. Se pueden incluir algunas regiones adicionales, como el área motora pre-suplementaria y la corteza prefrontal rostrolateral, dependiendo de los medios para definir el conjunto de regiones co-activas (ver apartado anterior de este capítulo para más información). Varios grupos especulaban en ese momento que este conjunto de regiones forma una red cerebral, pero solo el análisis de conectividad podría confirmarlo.

Hasta el momento lo que se había conseguido con conectividad estructural era identificar una red distribuida a través de las cortezas frontal, medial frontal y parietal lateral en monos macacos. La mayoría de este trabajo se realizó en el contexto del control del movimiento ocular y los cambios atencionales asociados (Colby & Goldberg, 1999) lo que dejaba muchas dudas acerca de si esta red frontoparietal era realmente un sistema específico de control cognitivo y no se sabía si también existía un análogo en humanos y si correspondía a los patrones de coactivación observados a través de diversas demandas de control cognitivo. En humanos, los estudios de conectividad estructural con tractografía en control cognitivo han sido escasos y poco concluyentes, de ellos sabemos que existe una conexión entre la corteza prefrontal y el núcleo subtalámico que es sensible al control inhibitorio (Aron, Behrens, Smith, Frank, & Poldrack, 2007).

Estudios posteriores han utilizado la conectividad funcional en estado de reposo para determinar que estas regiones frontoparietales no solo están altamente interconectadas en los humanos, sino que su alta conectividad continúa durante el

reposo, cuando los procesos de control son mínimos (Cole & Schneider, 2007; Dosenbach et al., 2007). Esto demostró la existencia de la red de control cognitivo frontoparietal en humanos, así como su naturaleza intrínseca (no dependiente de la tarea). Paralelo al descubrimiento de una red de control cognitivo intrínseco el paradigma dominante para comprender la base neural del control cognitivo fue en términos de especialización (es decir, disociaciones) entre las regiones relacionadas con el control cognitivo (Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001). Esto se siguió de la suposición tradicional de que todas las regiones cerebrales constituyen "módulos" funcionalmente especializados, de modo que cada región relacionada con el control cognitivo debería tener una función única y nuestra tarea consiste en poder establecer esas correlaciones entre la función y el módulo anatómico en la red. Una disociación de tareas particularmente importante se formuló entre la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y la corteza cingulada anterior (CCA) que se coactivan en una amplia variedad de tareas (Duncan & Owen, 2000). Estos estudios sugirieron que la CPFDL está involucrada en procesos de memoria de trabajo sostenidos y transitorios, mientras que la CCA está involucrada en procesos de monitorización y resolución de conflictos transitorios (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004).

Poco después, otro estudio llegó a la conclusión esencialmente opuesta (Dosenbach et al., 2006), encontrando que una actividad CCA sostenida (y posiblemente transitoria también), mientras que la actividad CPFDL fue solo transitoria en una variedad de tareas. Esto sugirió que la CCA implementa un procesamiento sostenido para cada conjunto de tareas, mientras que la CPFDL implementa cambios transitorios en el conjunto de tareas.

Ambas versiones generan un desacuerdo aún no resuelto con respecto al papel de la CCA y de la CPFDL. Una posibilidad respaldada por un estudio posterior es que la CCA está involucrada en procesos atencionales transitorios, así como en procesos atencionales anticipatorios (Cole & Schneider, 2007). De lo que no deja duda esta contradicción es de que nos encontramos ante una red extremadamente dinámica.

Los estudios de conectividad funcional en estado de reposo anteriores proporcionaron evidencia de que la CPFDL y la CCA están anidadas dentro de la misma red de gran escala (Cole & Schneider, 2007). Se puede considerar una

organización anidada: las porciones de CCA y CPFDL son parte de subredes separadas dentro de una red de control frontoparietal de orden superior. Esto refleja la conectividad funcional altamente fortuita entre ACC y DLPFC (Cole & Schneider, 2007)., aunque se reconoce que cada una de estas regiones tiene una conectividad funcional aún más fuerte con otras regiones (Dosenbach et al., 2007). Esto también parece reflejar la frecuencia de disociaciones basadas en la activación de tareas observadas en la literatura; la CPFDL y la CCA parecen estar más frecuentemente disociadas y se encuentra que un componente de coactivación dominado por la CCA y la ínsula anterior se manifiesta de forma independiente a un componente de coactivación dominado por la CPFDL y la corteza parietal posterior (CPP).

Se pueden advertir cinco redes de control cognitivo anidadas dentro de otras redes. De las redes descritas en humanos: Red frontoparietal, Red cíngulo opercular, Red de relevancia (*salience*), Red atencional dorsal, Red atencional ventral, Red por defecto, Red motora y sensoriomotora, Red auditiva, Red cortical y Red subcortical (Figura 6). Cinco de estas redes han sido relacionadas en el control cognitivo: (1) Red de atención dorsal: (Corteza premotora y corteza parietal posterior) parece mediar la atención dirigida a un objetivo o "de arriba hacia abajo", hacia los estímulos externos (Corbetta & Shulman, 2002). (2) Red de atención ventral: (corteza prefrontal ventrolateral y unión temporo-parietal) parece estar especializada en el estímulo, o "de abajo hacia arriba", desde el estímulo (Corbetta & Shulman, 2002). (3) Red frontoparietal: (la CPFDL y la CPP) importante para el cambio (Dosenbach et al., 2007). (3) Red cíngulo opercular: (CCA e Ínsula anterior) implicada en el mantenimiento de la tarea (Dosenbach et al., 2007) y (5) Red cíngulo opercular: como la red de "relevancia" que detecta a los estímulo relevantes de la tarea (Seeley et al., 2007).

Estudios recientes han encontrado que las regiones dentro de la red de control cognitivo sirven como "nodos o centros" con funcionalidades extensas (Cole & Schneider, 2007). Esto respalda la teoría de activación guiada y exige un mayor refinamiento de la teoría con respecto a cómo una red distribuida de regiones centrales podría implementar procesos de control cognitivo. Esta línea de razonamiento condujo a la teoría del eje flexible recientemente formulada (Cole, Yarkoni, Repovs, Anticevic, & Braver, 2012; Cole, Reynolds, et al., 2013; Cole, Bassett, Power, Braver, & Petersen, 2014; Cole, Laurent, & Stocco, 2013). Esta teoría postula que las regiones de la red de

control cognitivo son centros que cambian sus conexiones funcionales globales dependiendo de los objetivos actuales de la tarea, desviando los procesos distribuidos relevantes para el objetivo. Esto permite un equilibrio entre el control distribuido y el localizado: una red de regiones altamente integradas trabaja conjuntamente para implementar procesos de control de forma general. La generalidad del dominio de la red es posible gracias al estado de sus centros, ya que puede cambiar sus influencias polarizando cualquiera de una amplia variedad de redes cerebrales especializadas (Cole, Reynolds, et al., 2013).

C A P Í T U L O

3

Cap. 3. Magnetoencefalografía: Bases y análisis de la señal

CONTENIDOS DEL CAPÍTULO

Sistema de registros MEG utilizado en el estudio

Electrofisiología de la señal MEG

Ritmos electrofisiológicos del cerebro

Sincronización: la comunicación del cerebro

Preprocesado de la señal MEG:

Limpieza de los datos

Cálculo de fuentes

Sistema de registros MEG utilizado en el estudio

Un sistema MEG es un dispositivo que captura los campos magnéticos producidos por las pequeñas corrientes neuronales. Esta es una tarea difícil, ya que los campos magnéticos del cerebro son extremadamente pequeños. Por un lado, el cerebro y el sistema MEG tienen que estar protegidos de los inmensos campos magnéticos ambientales, estos son entre 104-1010 veces más altos que los campos cerebrales, son producidos por el campo magnético de la Tierra y por diferentes dispositivos mecánicos o eléctricos que se pueden encontrar en el edificio (por ejemplo, el motor de un coche que pase cerca de la sala, o el motor de cualquier otro aparato eléctrico). Por esto se usa una cámara blindada magnéticamente, también conocida como jaula de Faraday. Pero esta cámara no es capaz de aislar todas las señales electromagnéticas, algunos campos externos penetran las paredes. Por ejemplo, los espectros de MEG muestran un fuerte pico a 50 Hz, que se origina en la línea eléctrica. En segundo lugar, algunos campos de interferencia se generan dentro de la sala blindada, por ejemplo la actividad biológica como los movimientos de los ojos, la actividad muscular o el latido del corazón genera campos magnéticos imposibles de aislar. Esto se controla en la etapa de pre-procesamiento del análisis MEG. Por lo tanto es necesario que los sensores magnéticos sean capaces de medir las señales cerebrales con sus pequeñas variaciones a pesar de que habrá otras señales mayores en el ambiente, para que los sensores sean suficientemente sensibles para captar la actividad magnética cerebral se utilizan sensores basados en SQUID (dispositivo de interferencia cuántica superconductora). La superconductividad se puede utilizar para medir campos magnéticos muy pequeños con el uso de SQUIDS, hasta el momento es la única tecnología capaz de captar dichas señales y se basa en los materiales superconductores, los cuales, a temperaturas próximas al cero absoluto (4,2 °K), se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente. Para conseguir esta temperatura el sistema MEG se vale del helio líquido.

Todos los experimentos de MEG de esta tesis se realizaron con una máquina Elekta Neuromag Vectorview System con 306 sensores (ver Figura 3). Esta cuenta con 102 unidades detectoras distribuidas en un casco y separadas en promedio 34 mm. Cada unidad detectora contiene un magnetómetro y dos gradiómetros planares en direcciones ortogonales. El sistema mide la posición de la cabeza con respecto a los sensores a través de tres puntos de referencia anatómicos que definen el marco de referencia de la cabeza: nasión y puntos preauricular izquierdo y derecho. Esto resulta útil para corregir los movimientos que se puedan producir de la cabeza dentro del casco. Además, se fijan cuatro bobinas en el cuero cabelludo y su posición con respecto a estos tres puntos de referencia se determina con un digitalizador Polhemus (FASTRAK®) antes de la grabación MEG. Estas bobinas producen campos magnéticos sinusoidales a frecuencias distintas, de manera que las mediciones MEG a estas frecuencias particulares pueden usarse para estimar continuamente la posición de las bobinas con respecto a la matriz de sensores MEG (Uutela, Taulu, & Hämäläinen, 2001) .

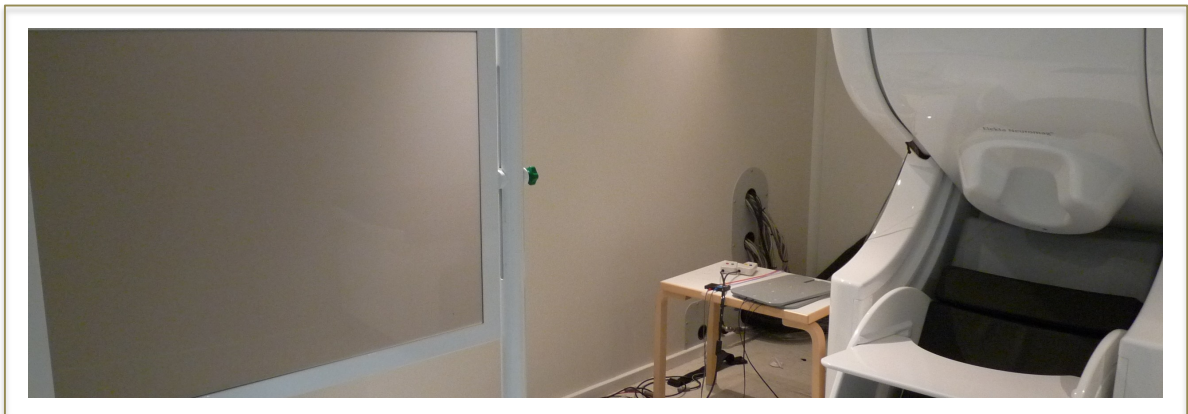


Figura 3. Sistema MEG Elekta Neuromag del laboratorio de neurociencia computacional del Centro de Tecnología Biomédica.

Electrofisiología de la señal MEG

La MEG detecta los campos magnéticos inducidos por corrientes eléctricas en el cerebro, estos pueden ser generados por diferentes procesos neuronales, tales como los potenciales de acción, sinapsis, potenciales postsinápticos, picos de calcio o las fluctuaciones de la glía (Buzsáki & Watson, 2012). Sin embargo, se cree que los principales generadores de la señal de MEG/EEG detectable son los potenciales postsinápticos (Da Silva, 2010; Garnier & Papanicolaou, 2009). Los potenciales de acción son cambios fuertes y rápidos (alrededor de 1-2 ms) de una sinapsis química, consisten en que cuando el potencial de acción llega a una neurona presináptica, los neurotransmisores que pueden excitar o inhibir la neurona postsináptica se desbloquean. Tanto en las sinapsis excitatorias como inhibitorias una corriente primaria se propaga a través de la dendrita y las corrientes secundarias o pasivas fluyen a través del medio extracelular para asegurar la electroneutralidad. Según este procedimiento, las corrientes pequeñas se pueden generar en muchas dendritas de una neurona y estas se propagan hacia el soma. De acuerdo con Hämäläinen (Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila, & Lounasmaa, 1993), para cada dendrita, la fuerza de la corriente postsináptica decae exponencialmente a medida que se separa de la sinapsis, y puede ser modelada como un muy pequeño dipolo, por esta razón, la geometría de la neurona es un factor crucial que determinará si estas corrientes post-sinápticas se suman para que no desaparezca totalmente el dipolo. Por ejemplo, las neuronas de simetría esférica que se pueden encontrar en los módulos tálamo-corticales tienen dendritas que emanan desde el soma en todas las direcciones (Buzsáki & Watson, 2012). Suponiendo que no hay una dirección prominente de disparo presináptico para estas células, las pequeñas corrientes dendríticas se distribuyen con simetría esférica, produciendo una configuración de campo cerrado y no hay señal medible. Se considera que en las señales de MEG se generan principalmente por neuronas piramidales de la corteza (Baillet, Mosher, & Leahy, 2001; Da Silva, 2010). Una neurona piramidal tiene una dendrita apical larga que integra las corrientes generadas en muchas sinapsis (véase la Figura 4). Por otra parte, las neuronas piramidales están dispuestas en la corteza cerebral de una manera

regular, con dendritas apicales orientadas paralelamente entre sí y perpendiculares a la superficie cortical. Esto permite una suma espacial de las corrientes de dendritas apicales sobre las neuronas vecinas, pero para que la señal electrofisiológica sea medible, además de producirse la sumación en el espacio, también es necesaria hacer una sumación en el tiempo. Esto significa que la MEG no puede detectar actividad de neuronas individuales. De hecho, la medida es solo posible gracias a la activación de una población amplia de neuronas dispuestas paralelamente y activadas simultáneamente, entre 50 y 10^3 neuronas se activan simultáneamente en una señal observable con MEG (Murakami & Okada, 2006).

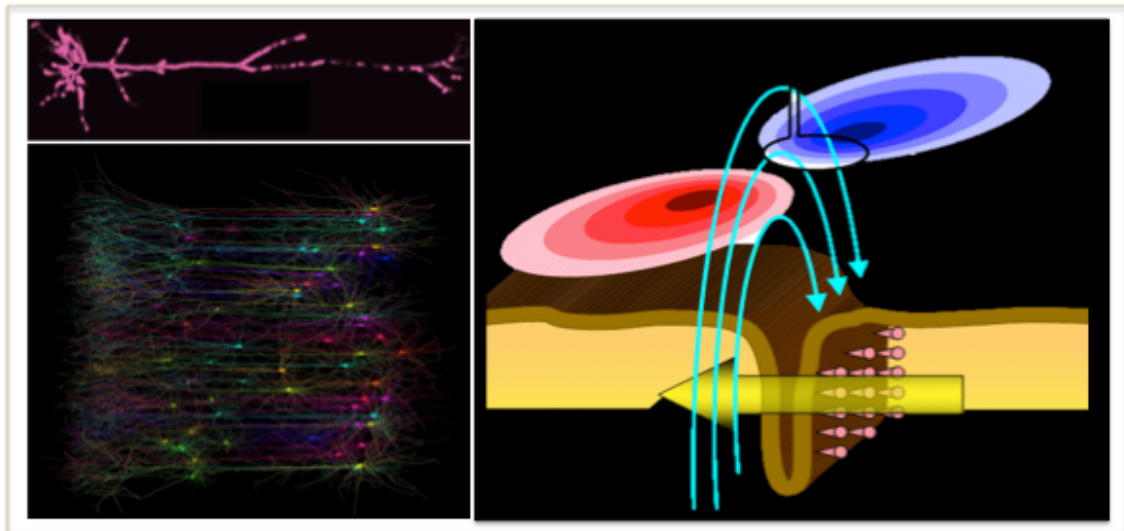


Figura 4. Base electrofisiológica de la señal MEG. Arriba a la izquierda una neurona piramidal compuesta por dendritas, soma y axón. Debajo una población de neuronas piramidales dispuestas en la corteza cerebral. La imagen de la derecha es un modelo de la dirección del campo magnético y el dipolo medible en MEG.

Ritmos electrofisiológicos del cerebro

La actividad de la corteza cerebral está sustentada en gran medida por la variedad de oscilaciones que genera el cerebro debido al disparo neuronal sincronizado (Buzsáki & Watson, 2012). Se han descubierto diferentes ritmos en estudios humanos y animales, desde los ritmos muy lentos (<1 Hz) hasta los ultra rápidos (> 100 Hz). Las bandas de frecuencia más empleadas en los estudios cognitivos humanos son cinco: delta (δ), theta (θ), alpha (α), beta (β) y gamma (γ), se distinguen por sus diferentes rangos de frecuencia: 0.5-4 Hz, 4-7 Hz, 8-12 Hz, 13-30 Hz y 30-50 Hz respectivamente (ver Figura 5). En general, los ritmos más lentos, como delta, theta y alfa, se han relacionado con la coordinación e integración de diferentes regiones cerebrales en ventanas temporales largas. En cambio, se cree que los ritmos más rápidos (beta y gamma) son responsables de un procesamiento cortical local y más rápido (Harmony, 2013; Knyazev, 2012; Von Stein & Sarnthein, 2000). A continuación se introducen algunas características y relaciones de estas frecuencias con la cognición humana:

Delta: se asocia principalmente con el sueño profundo, el desarrollo fetal y puede estar presente en estados de somnolencia (Platt & Riedel, 2011). Estos ritmos también se han asociado con el acceso al inconsciente, la inspiración creativa, la meditación profunda (Harmony, 2013), y con la motivación u obtención de recompensas (Knyazev, 2012). La aparición de delta en estado de reposo puede ser indicativa de patología: trastorno de déficit de atención (Boutros, 2005), daño cerebral (Spironelli & Angrilli, 2009) o Parkinson (Zijlmans, 2010).

Theta: Una onda theta suele ir acompañada de otras frecuencias y parece estar relacionada con el nivel de excitación. Esta onda juega un papel importante en la infancia y la niñez (Ashwal & Rust, 2003). En la edad adulta la actividad de theta se ha estudiado predominantemente en el hipocampo, ya que parece desempeñar un papel importante en la orientación espacial y el aprendizaje (Ekstrom et al., 2005). También ha sido relacionada con la codificación y el reconocimiento en tareas de memoria (Khader, Jost, Ranganath, & Rösler, 2010). Recientemente esta banda ha tomado relevancia en tareas de alta demanda cognitiva, como el control cognitivo, por esta

razón en este trabajo se le dará especial importancia al análisis de theta (Cooper et al., 2015).

Alpha: Los ritmos alpha aparecen generalmente sobre la región occipital del cerebro, y pueden ser detectados en todas las partes de lóbulos posteriores del mismo. Comúnmente aparece como una señal de forma sinusoidal. Los ritmos alpha se han definido para indicar una conciencia relajada, sin prestar ninguna atención o concentración. En la mayoría de los sujetos se producen con los ojos cerrados, por lo que se ha afirmado que no es más que un patrón de espera o de exploración producido por las regiones visuales del cerebro. Se reduce o se elimina con la apertura de los ojos, al oír sonidos desconocidos, o por ansiedad, concentración mental o atención (Niedermeyer & Silva, 2004).

Beta: Es el ritmo de vigilia normal del cerebro que se detecta en los adultos sanos, está asociado con el pensamiento activo, la atención activa y la resolución de problemas concretos. Beta también ha sido relacionada con el movimiento, se disminuye en la corteza motora antes y durante los movimientos voluntarios e imaginarios (Baumgarten, Schnitzler, & Lange, 2015). En segundo lugar, la función de la amplitud beta alta podría modular la transición de un estado de quietud al movimiento (Engel & Fries, 2010).

Gamma: Los ritmos gamma están asociados con procesos complejos de integración de la información entre distintas regiones cerebrales como por ejemplo, durante la integración de la información proveniente de los sentidos. Además, generalmente se activa en áreas pequeñas y específicas de la tarea, al contrario que los ritmos cerebrales más lentos que muestran oscilaciones coherentes en regiones extensas del cerebro (Jerbi et al., 2009).

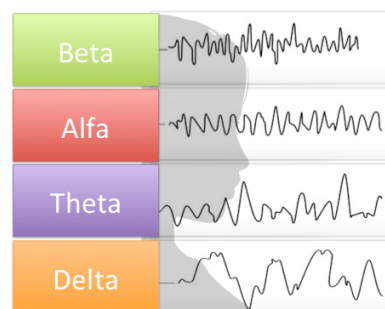


Figura 5. Ritmos electrofisiológicos del cerebro.

Sincronización: la comunicación del cerebro

En 1665, Christian Huygens descubrió que dos relojes de péndulo, colgados de la misma estructura de madera, siempre oscilarán en sincronía, y lo explicó por las vibraciones en el soporte. Hoy en día, unos 350 años después, estos conocimientos nos ayudan a entender la sincronización en todo tipo de sistemas oscilantes, tales como los ritmos biológicos del cerebro humano. Huygens comprendió que dicho fenómeno se debía a la imperceptible influencia de un reloj sobre el otro, lo que conocemos hoy como “acoplamiento débil”. El cerebro humano está compuesto por un entramado de incontables células, no sólo neuronas, que se comunican entre sí a través de miles de procesos entre los que la sinapsis se asume como el principal pero no el único proceso. Las neuronas forman agrupaciones que interaccionan entre sí dinámicamente. Hoy día entendemos que la cognición humana tiene como sustrato el trabajo conjunto de esas agrupaciones especializadas en funciones concretas. La información se integra en el cerebro mediante la sincronización entre estos grupos neurales. La sincronización se ha observado en el cerebro a nivel de neuronas individuales, y también, a una escala mayor entre áreas distantes de la corteza.

La sincronización puede definirse como el acoplamiento dinámico de diferentes ritmos de oscilación. Para describir cómo se coordina la actividad del cerebro entre diferentes regiones, se acuñó el concepto conectividad funcional (CF). La CF se define como la correlación temporal entre eventos neurofisiológicos producidos en áreas espacialmente distantes; se mide a partir de la dependencia estadística entre dos señales dadas sin dar información de la dirección del acoplamiento. Existen varias formas de sincronización: sincronización idéntica, sincronización generalizada y sincronización en fase; esta última ha sido la que se ha utilizado en este trabajo. Esta tiene lugar cuando las fases de dos sistemas oscilatorios acoplados se sincronizan, sin tener por qué estar sincronizadas sus amplitudes. El método del cálculo de sincronización de fase es más conocido por su nombre y siglas en inglés, *Phase Locking Value* (PLV).

La sincronización en las distintas bandas de frecuencia ha sido asociada a diferentes fenómenos (Fries, 2015). La sincronización de la banda gamma (30-90 Hz) modula la excitación lo suficientemente rápido como para escapar de la siguiente

inhibición y activa neuronas postsinápticas con eficacia. La sincronización también asegura que llegue el patrón de activación presináptico a las neuronas postsinápticas de una manera temporalmente coordinada. En la neurona postsináptica convergen múltiples grupos presinápticos que por ejemplo representan diferentes estímulos. Si un estímulo es seleccionado por la atención, su representación neuronal muestra una sincronización de banda gamma más fuerte y de mayor frecuencia. De esta manera, la representación del estímulo que está siendo atendido se sincroniza selectivamente con las neuronas postsinápticas. La sincronización crea secuencias de excitación corta e inhibición más prolongada que se coordinan entre grupos pre y postsinápticos para transmitir la representación atendida e inhibir a los estímulos competidores. La banda gamma predominantemente guiada por el estímulo (*bottom-up*) influye en el proceso controlado hacia el estímulo (*top-down*) en el que participan principalmente las bandas alfa y beta (8-20 Hz). De este modo, los diferentes ritmos y su interacción representan una comunicación neuronal efectiva, precisa y selectiva.

Preprocesado de la señal MEG

En primer lugar se procesan los datos tal y como se recogen en el registro con el algoritmo de separación de espacio de señal en el tiempo (tSSS). Éste separa los campos magnéticos que se originan dentro y fuera de la cabeza, se implementa en el software Maxfilter (Elekta Oy, Helsinki, Finlandia) y se aplican rutinariamente a los datos MEG registrados con los sistemas Elekta.

Limpieza de los datos

Posteriormente se procede a un análisis visual de los datos para desechar los fragmentos o sujetos artefactuados. También se descartaron los canales que mediante el análisis visual se consideraban ruidosos porque sus señales parecían estar completamente apagadas o totalmente planas en comparación con los otros sensores circundantes. Para detectar algún sensor ruidoso que no se comportara de forma plana se utilizaba en el software Brainstorm (Tadel, Baillet, Mosher, Pantazis, & Leahy, 2011) con esta herramienta se halla la densidad del espectro de potencia y se desecharon del análisis los canales que se comportaban de forma atípica, ya que ésto es indicativo de que el sensor no está funcionando adecuadamente. Mediante la proyección de señal y espacio (SSP) en Brainstorm se procedió a la limpieza de los artefactos producidos por los latidos del corazón y los parpadeos o movimientos oculares. Esta herramienta separaba varios componentes de la señal y sugería cuál podría relacionarse con el corazón y el movimiento ocular, adicionalmente para su confirmación se observaba la topografía del componente (ver Figura 6).

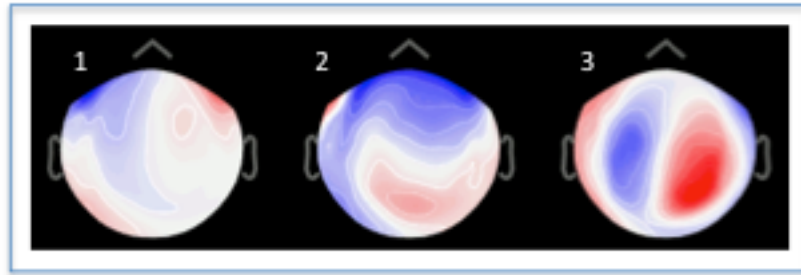


Figura 6. Ejemplo de discriminación visual de los componentes hallados por la función (SSP) de la herramienta Brainstorm. Componente 1: probablemente es un parpadeo, Componente 2: Probablemente una sacada (otro tipo de movimiento ocular), Componente 3: No relacionado con los movimientos oculares (quizás relacionado con la actividad alfa).

El siguiente paso fue la reconstrucción de fuentes. Las interpretaciones de las topografías de los sensores pueden indicar dónde pueden estar localizadas las fuentes cerebrales. La estimación de la fuente mejora la resolución anatómica más allá de la interpretación de los patrones de los sensores. La resolución espacial de MEG depende de la profundidad de la fuente, la orientación principal del flujo de la corriente neural y la relación entre la señal y el ruido, se puede esperar una exactitud de localización sub-centímetro en condiciones ideales, especialmente cuando se contrastan mapas de fuentes entre condiciones en el mismo participante. La resolución espacial, en este caso, está limitada por el uso de la plantilla de imagen de resonancia ya que puede haber variaciones entre sujetos en la anatomía cortical, pero esto salva las limitaciones de promediar entre participantes regiones de diferentes imágenes de resonancia y con variaciones entre sujetos.

En la MEG y contrariamente al electroencefalograma (EEG), la cabeza del participante no está fija con respecto a las ubicaciones de los sensores. Por lo tanto, las topografías de los sensores de datos dependen de la posición de la cabeza del sujeto dentro de la matriz de sensores MEG, para solventar este problema el sistema de la MEG cuenta con tres sensores a través de tres puntos de referencia anatómicos que definen el marco de referencia de la cabeza.

Reconstrucción de fuentes

La reconstrucción de la fuente es un problema inverso: consiste en estimar la distribución de corrientes dentro del volumen cerebral que generó un conjunto dado de mediciones experimentales MEG. Este problema inverso no puede ser resuelto directamente. De hecho, es necesario resolver antes el problema directo: mediciones de sensores MEG que resultan de una distribución dada de corrientes neurales. Para entender mejor cómo funciona el modelado inverso y directo, necesitamos tener una comprensión básica de los orígenes fisiológicos de las señales MEG. En general, se supone que la mayor parte de las señales MEG se generan por la actividad postsináptica de conjuntos de neuronas piramidales de la corteza cerebral. Las corrientes primarias y de volumen generadas por los dipolos de corriente crean diferencias en potenciales eléctricos y campos magnéticos que pueden detectarse fuera de la cabeza, y pueden medirse con detectores magnéticos muy sensibles (para más información ver el apartado “Electrofisiología de la señal MEG”).

Para la resolución del problema directo necesitamos obtener un modelo que explique cómo las corrientes eléctricas neuronales (espacio de la fuente) producen campos magnéticos y diferencias en potenciales eléctricos en los sensores externos (espacio del sensor), en función de los diferentes tejidos de la cabeza (sustancia blanca y gris, líquido cefalorraquídeo, hueso del cráneo y piel).

El proceso de modelar cómo se pueden obtener los valores de datos fuera de la cabeza con MEG a partir de dipolos de corriente eléctrica en el cerebro se denomina modelización directa o resolución de un problema directo (ver Figura 7). Al resultado de este paso de modelado se le llama matriz de campo de derivación, o matriz de ganancia en la literatura de MEG. En la herramienta Brainstorm se denomina "modelo de cabecera".

En este estudio se utilizó el espacio de origen por defecto: una representación superficial cortical de 15.000 vértices, que sirve como soporte de ubicación a 45.000 dipolos (sensores), ya que nosotros definimos la orientación de los dipolos “sin restricciones”, aquí, se asignan tres dipolos ortogonales a cada vértice de la superficie

de la corteza. Este triplete puede tener en cuenta matemáticamente las corrientes locales que fluyen en direcciones arbitrarias. El número total de fuentes elementales utilizadas en ese caso asciende a 45.000 dipolos (3 orientaciones x 15.000 vértices). Con ello tenemos una matriz $[N^{\circ} \text{ de sensores} \times N^{\circ} \text{ de fuentes}]$ que relaciona la actividad de las 45.000 fuentes con los datos de los sensores recolectados durante el experimento.

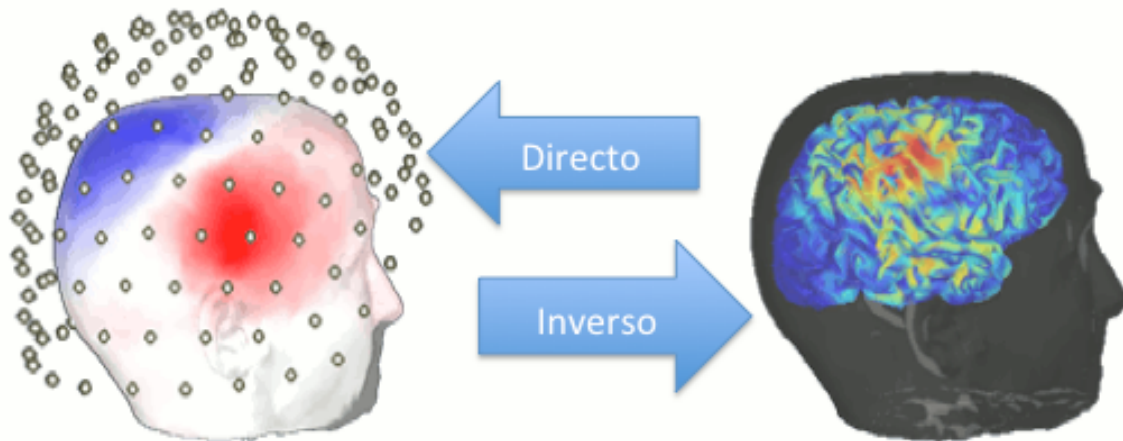


Figura 7. Representación del problema directo e inverso.

Existen varios métodos para el modelado directo MEG:

- Esfera única: La geometría de la cabeza se simplifica como una sola esfera, con propiedades electromagnéticas homogéneas.
- Esferas superpuestas: Refinan el modelo anterior ajustando una esfera local debajo de cada sensor.
- *BEM*: Método de frontera simétrica.

En este trabajo se optó por elegir la opción de esferas superpuestas ya que es la opción de elección cuando se trabaja con datos MEG porque los campos magnéticos son menos sensibles a la heterogeneidad del tejido en el cerebro, el cráneo y el cuero cabelludo que los potenciales medidos en EEG.

Para la resolución del problema inverso existen varias opciones disponibles, de forma general, estos métodos estiman los momentos dipolares en un conjunto de posiciones fijas de la fuente que cubren todo el área de activación cerebral (Tadel et al., 2011). Este espacio de la fuente puede resultar del teselado de la superficie cortical del

sujeto, o de una cuadrícula regular de puntos 3D que se extienden sobre la materia gris. Si la resonancia magnética del sujeto no está disponible, como en el caso de los estudios de esta tesis, se procede a definir el espacio fuente en un espacio de plantilla como la del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). La estimación de norma mínima para resolver el problema inverso requiere la especificación de un ruido y una matriz de covarianza de origen. En este caso se estimó una matriz de covarianza de ruido directamente de los registros utilizando los segmentos pre-eventos. La covariación de fuente previa se genera mediante la elección de la fuente, las covarianzas de datos y el modelo directo. Este *kernel* define los filtros espaciales aplicados en cada ubicación. La multiplicación por los datos produce una imagen de exploración. Se pueden utilizar directamente estas imágenes o el pico máximo de activación para ajustar el modelo dipolar en cada momento temporal.

Después de realizar la reconstrucción de la fuente MEG, el objetivo es comparar o combinar los resultados de todos los participantes del estudio. Sin embargo, antes de abordar cualquier análisis estadístico, debemos asegurarnos de que la reconstrucción de la fuente se puede comparar entre los sujetos. Tanto los lugares de origen como los valores de activación de fuente deben ser comparables entre individuos. Para comparar las reconstrucciones de fuentes de múltiples sujetos, debe establecerse la correspondencia entre los lugares de fuente de cualquier par de sujetos. En el caso concreto de este trabajo esto ya está resuelto porque se ha trabajado en un espacio de referencia común, la plantilla MNI. El espacio estándar MNI fue creado a partir de una gran serie de imágenes de resonancia magnética de controles sanos y constituye un espacio general y de referencia (Evans, Collins, & Milner, 1992).

Las herramientas y el análisis específico para cada estudio de este trabajo (potencia en fuentes y conectividad funcional) se describen en la sección sobre la metodología correspondiente a cada capítulo.

4

Cap. 4. Objetivos, diseño experimental y metodología del estudio 1 y 2

CONTENIDOS DEL CAPÍTULO

Marco teórico

Objetivos e hipótesis generales

Metodología

Evaluación neuropsicológica

Diseño de la tarea y procedimiento

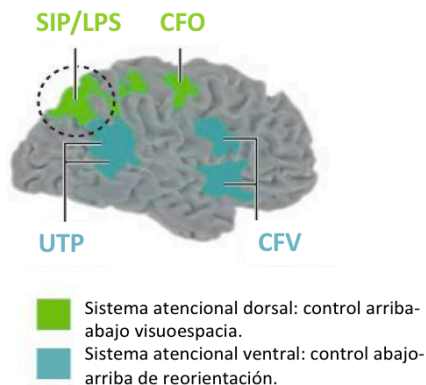
Adquisición de datos y procesado de la señal MEG

Reconstrucción de fuentes de MEG

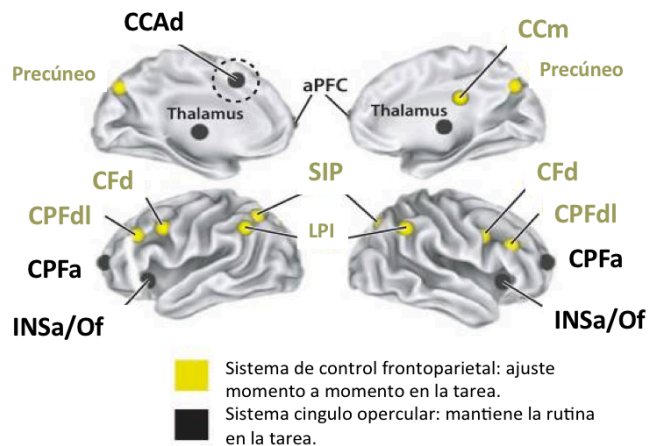
Marco teórico

El estudio de la neuroanatomía funcional del control cognitivo es uno de los temas principales de la neuropsicología actual, dentro de este, se está prestando especial atención al entendimiento del sistema de control ejecutivo asociado a la detección del estímulo diana. La principal razón para centrar el foco de estudio en la detección del estímulo, en palabras de Posner and Petersen, ha sido que se trata del principal proceso atencional en una tarea que implica control cognitivo y, además, porque este proceso pasa a la consciencia de una forma muy específica. La detección del estímulo diana produce interferencia en el sistema atencional que estaba atendiendo y respondiendo a un estímulo anterior. Hasta que este nuevo estímulo pasa a la consciencia, produciendo lo que se conoce como “el espacio global de trabajo”, la atención no puede reorientarse hacia el nuevo estímulo (Petersen & Posner, 2012). Los autores asocian anatómicamente esta detección consciente del estímulo con la corteza frontal medial y la recién descubierta y discutida por Dosenbach y colaboradores, corteza cingulada anterior (CCA) (Nelson et al., 2010). Por otro lado, no se puede mencionar el concepto de reorientación sin detenernos brevemente a describirlo o, sin mencionar a Corbetta, quien ha hecho una gran contribución en la conceptualización del sistema que redirige la atención de un objeto a otro. Él defiende que la capacidad de cambiar el curso de unas acciones para responder de forma más eficiente depende de la respuesta de “orientación”. Anatómicamente ésta implica la acción coordinada de la red frontoparietal ventral del hemisferio derecho que llevaba a cabo la actividad en curso anterior y que tras la intervención de la red frontoparietal dorsal especializada en la detección del nuevo estímulo y dar las primeras respuestas, retoma y automatiza la nueva demanda (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008). Figura 8.

a Sistema de reorientación



b Sistema de control ejecutivo



c Regiones de conectividad funcional en estado de reposo con Resonancia Magnética

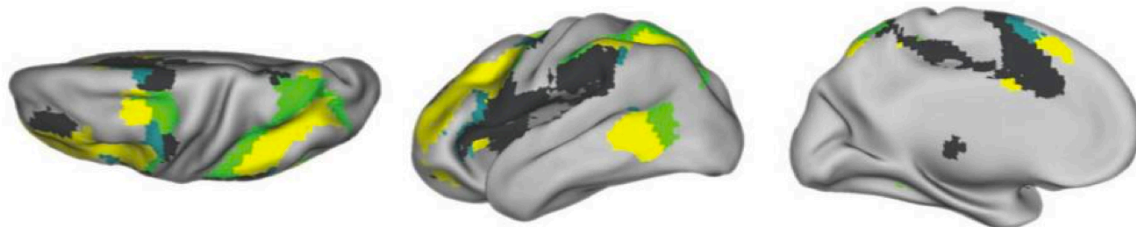


Figura 8. Imagen adaptada de Petersen y Posner (, 2012) (a). red dorsal y ventral del sistema de reorientación (Corbetta & Shulman, 2002). La red de atención dorsal (verde claro) consiste en el campo frontal de los ojos (CFO) y el surco superior intraparietal (SIP) y el lóbulo parietal superior (SIP / LPS). La red de atención ventral (verde azulado) consiste en las regiones de la unión temporoparietal (UTP) y la corteza frontal ventral (CFV). (b) Se muestran las dos redes del sistema de control ejecutivo. La región redondeada es la que formaba parte de la discusión original del sistema de control ejecutivo de (Posner & Petersen, 1990). Las regiones restantes provienen del sistema cíngulo-opercular (negro) y la adición del sistema frontoparietal (amarillo) (Fair et al., 2007). (c) La figura muestra tres vistas del cerebro (a la izquierda, vista dorsal; en medio, vista lateral inclinada; a la derecha, vista medial). Estas redes en reposo que se muestran bien separadas son consistentes con las distinciones basadas en criterios funcionales expuestas en los paneles a y b: la atención dorsal (verdes), la atención ventral (verde azulado), cíngulo-opercular (negro).

La asunción de que el sistema atencional ejecutivo está vinculado a la detección del estímulo diana (Posner & Petersen, 1990), ha sido ampliamente aceptada por la neuropsicología clásica, de hecho una de las pruebas más extendidas y utilizadas para determinar la alteración o normalidad de la flexibilidad cognitiva es el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), en la administración del test se asume que el proceso asociado al cambio de regla ocurre tras la presentación de la carta a clasificar, y esta idea ha sido compartida tanto por clínicos como por investigadores que han trabajado con el WCST durante décadas (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012).

Un punto de vista alternativo es el adoptado por Braver, quien en su modelo defiende que se pueden disociar los procesos que se anticipan a la percepción del estímulo diana (que en el caso del WCST es la presentación de la tarjeta) y los que ocurren después de la consciencia de la tarjeta. De esta manera habla de los procesos de control proactivo y reactivo. El primero es previo a la tarjeta, es decir, anticipa el estímulo y se pone en marcha y ejerce control antes de que ocurra y por ello recibe el nombre de proceso proactivo; y el segundo es posterior, la reacción se produce ante el estímulo y por esta razón se le llama proceso reactivo. El proceso de control proactivo pone en marcha todos los procesos que se van a requerir para adaptarnos a una respuesta cambiante, mientras que el reactivo se pone en marcha de forma transitoria para tratar las características concretas del estímulo y de las que dependerá la respuesta (Braver, 2012; Braver & Barch, 2002; Koechlin & Summerfield, 2007; Miller & Cohen, 2001) .

La separación de ambos procesos (control proactivo vs. reactivo) por un lado, aún no se ha tenido en cuenta en los test clásicos de neuropsicología, y por otro, ha sido insuficientemente estudiada en su dinámica anatómico-temporal. Aunque ha habido varios estudios que tenían como objetivo establecer una implementación anatómica a esta teoría de Braver, la mayoría de ellos han sido con estudios que construyen la imagen basada en consumo metabólico, y por lo tanto, han estado muy limitados en su resolución temporal (Konishi et al., 1998, 1999; Monchi et al., 2001).

Los estudios de potenciales evocados con controles sanos y pacientes de lesión frontal sugieren que el control cognitivo es, a menudo, llevado a cabo de forma proactiva antes de la detección del estímulo, y por lo tanto antes de que el estímulo diana esté disponible para el procesamiento atencional temprano (Barceló, 2003; Barcelo & Knight, 2007; Miller, 2000). Los paradigmas de señales anticipatorias en potenciales evocados han sugerido que los procesos de actualización de la regla transcurren previamente a la detección del estímulo (Barceló, 2003; Periañez & Barceló, 2009). Del mismo modo las personas con lesiones focales en la corteza prefrontal lateral preservan relativamente los potenciales en respuesta a los estímulos diana incluso cuando esas mismas personas tienen una gran alteración de los potenciales asociados a la contextualización de distractores (Barcelo & Knight, 2007). Estos estudios sugieren que el control proactivo puede anular la respuesta correcta del control reactivo en la detección de estímulos diana, al menos en las condiciones bien estructuradas de pruebas neuropsicológicas tradicionales (Braver, 2012). Si esta hipótesis es válida, entonces un

análisis temporal preciso de la dinámica neuronal subyacente a la realización del WCST podría aclarar la contribución relativa de la corteza prefrontal en los modos de control proactivo y reactivo. Y en consecuencia, se esperaría que el control proactivo se llevara a cabo sobre todo durante el período de anticipación en los paradigmas de cambio con señal anticipatoria, mientras que el control reactivo sería principalmente necesario para la detección del estímulo diana y su clasificación, que implica procesos de reactivación del set de tarea orientados al objetivo (Braver, 2012; Rubinstein et al., 2001).

El modelo dual de control cognitivo sostiene que los modos de control proactivos y reactivos son soportados por diferentes regiones dentro del sistema ejecutivo anterior, donde la corteza prefrontal lateral (CPFL) tiene un papel clave en el control proactivo, y la corteza cingulada anterior (CCA) en el control reactivo (Braver, 2012). Esto ha sido defendido por estudios recientes de resonancia magnética funcional (RMf), como por ejemplo Dosenbach et al. (2008) quienes describieron una red frontoparietal (que incluye la corteza prefrontal dorsolateral y el surco intraparietal) que participa en la iniciación y la adaptación del control de la tarea ensayo a ensayo, mientras que la red cingulada-opercular (que incluye la CCA dorsal, la corteza medial frontal superior, la ínsula anterior, el opérculo frontal y la corteza prefrontal anterior) se han relacionado con el mantenimiento sostenido de los objetivos de la tarea a lo largo de varios ensayos (Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar, & Petersen, 2008), ver Figura 9.

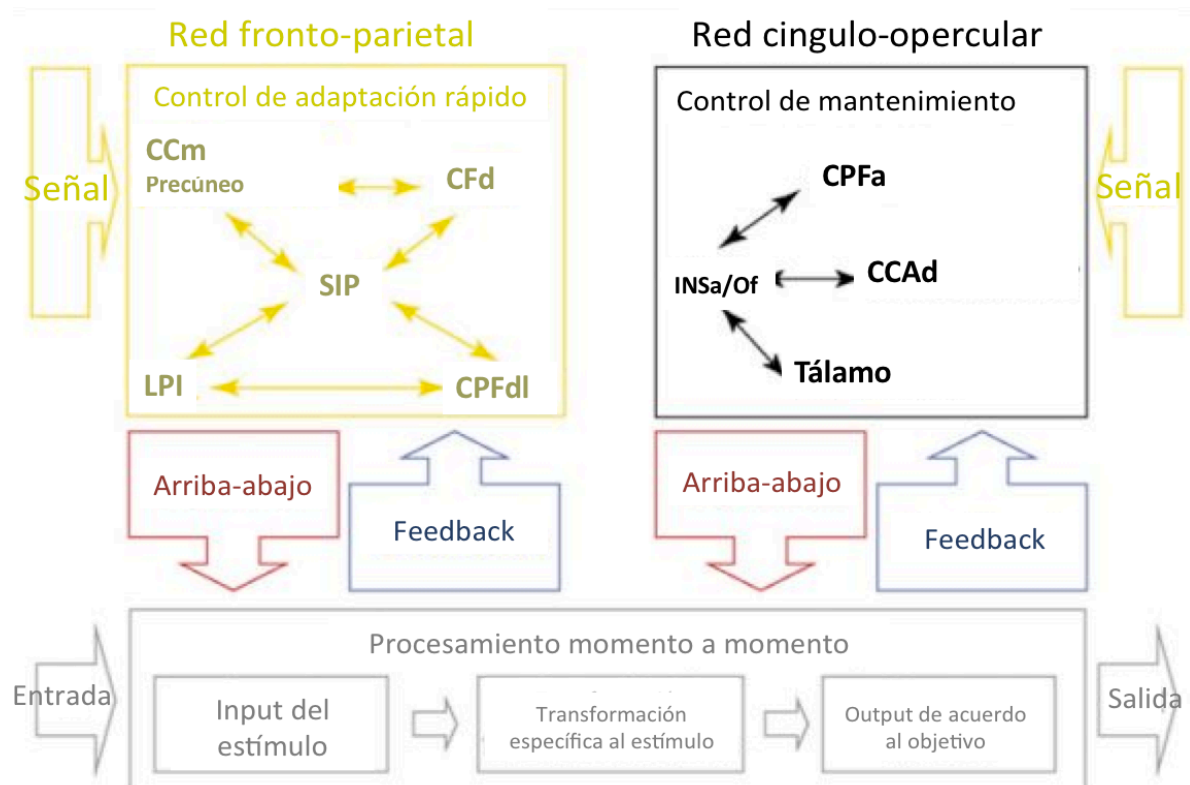


Figura 9. Adaptación de la figura de Dosenbach et al, 2008 sobre el modelo de redes de rápida adaptación y puesta en marcha en paralelo del mantenimiento de la tarea. Las flechas delgadas esquematizan las conexiones funcionales y las flechas en caja esquematizan el flujo de información. La red de control cingulo-opercular y fronto-parietal podrían organizarse en paralelo. Ambas redes serían por tanto útiles para interpretar las señales, implementar el control de arriba hacia abajo y los procesos de retroalimentación de abajo hacia arriba. La red frontoparietal podría mantener información relevante para la tarea en una forma más fácilmente accesible para ajustar el control rápidamente. La red cingulo-opercular podría de mantener conjuntos de tareas a través de los ensayos de forma estable. Acrónimos de las regiones: Corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl); surco intraparietal (SIP); corteza cingulada anterior dorsal (CCAd), la ínsula anterior (INS a), el opérculo frontal (Of), lóbulo parietal inferior (IPL) y la corteza prefrontal anterior (CPFa).

Retomando la necesidad de conocer más sobre la dinámica neural de los modos de procesamiento proactivos y reactivos por las limitaciones temporales de los estudios anteriores (Braver, Reynolds, Donaldson, & Louis, 2003; Konishi et al., 1998), y aprovechando el excelente compromiso entre la resolución anatómica y temporal ofrecido por la magnetoencefalografía (MEG), en este estudio se ha hecho un análisis detallado de un paradigma análogo al WCST pero incluyendo señal anticipatoria de cambio en la MEG. Hasta la fecha, sólo una minoría de estudios de MEG han examinado la dinámica del control cognitivo durante las tareas de cambio de reglas (Bayless, Gaetz, Cheyne, & Taylor, 2006; Oh, Vidal, Taylor, & Pang, 2014; Periañez et al., 2004; Wang, Kakigi, & Hoshiyama, 2001), y lo más importante es que ninguno de esos estudios ha separado la actividad de MEG en términos proactivos *vs* reactivos, porque las tareas utilizadas no diferenciaban los periodos anticipatorios (entre la señal y el estímulo diana), de los reactivos (del estímulo diana a la respuesta). La mayoría de los estudios de resonancia magnética funcional (RMf) sobre flexibilidad cognitiva han utilizado tareas análogas al WCST centradas en las señales de *feedback* en lugar de las señales anticipatorias del estímulo, y esto dificulta el análisis de los procesos puros de flexibilidad en el cambio de tareas (Bayless et al., 2006; Hénaff, Bayle, Krolak-Salmon, & Fonlupt, 2010; Konishi et al., 1998; Monchi et al., 2001; Wang et al., 2001).

Los paradigmas de cambio de tareas con señal anticipatoria son muy adecuados para vencer la limitación de separar claramente el proceso proactivo del reactivo para el análisis de su dinámica neural (Adrover-Roig & Barceló, 2010; Braver et al., 2003; Karayanidis, Coltheart, Michie, & Murphy, 2003). Con este propósito, se utilizó una versión modificada del WCST adaptada para la medición de las respuestas neuronales relacionadas con las señales anticipatorias y con la detección de la tarjeta. Los participantes debían clasificar tarjetas del tipo del WCST en función de dos reglas (color o forma). La regla correcta para el ensayo era avisada previamente al estímulo diana (tarjeta) a través de una señal auditiva (Adrover-Roig & Barceló, 2010; Periañez et al., 2004; Periañez & Barceló, 2009). El *feedback* de la ejecución de cada ensayo se ofreció de forma visual, no con el objetivo de que fuera una indicación para la siguiente regla, sino para evitar *autofeedback* negativo y evitar efectos de ralentización. Había un bloque donde los participantes debían clasificar solo por “color”, las demandas sensoriales y motoras eran equivalentes a la tarea de cambio, y por tanto esta condición

fue útil como situación control. A través de este diseño experimental se podían establecer estimaciones fiables de los índices de los costes conductuales para la tarea (costes de reinicio y costes mixtos). Los costes de reinicio se han relacionado con la supresión de las tendencias de respuestas antiguas al pasar de una regla a otra (DiGirolamo et al., 2001; Monsell, 2003; Poljac, Koch, & Bekkering, 2009; Wylie & Allport, 2000). Por otro lado, los costes mixtos reflejan la interferencia de tener que manejar dos reglas frente a manejar solo una (Monsell, 2003; Poljac et al., 2009).

Por todo lo expuesto, en esta tesis se hace un estudio pormenorizado de los costes conductuales, de la potencia en fuentes MEG, de la conectividad funcional, de las correlaciones entre índices neuropsicológicos clásicos y los costes de conducta con la potencia y con la conectividad en una tarea análoga al WCST que incluye señal anticipatoria para el cambio.

Objetivos e hipótesis generales

El objetivo principal de este trabajo es estudiar los procesos de cambio de tarea, o regla sensoriomotora, durante el control proactivo frente al reactivo a través de una técnica que nos permita obtener una buena precisión espacial y temporal simultáneamente como lo permite la MEG.

Para ampliar el conocimiento sobre el papel de los procesos proactivos y reactivos en el control cognitivo se plantea la hipótesis de encontrar mayores activaciones MEG, medidas en potencia, en el periodo de los estímulos anticipatorios frente al los de los estímulos diana. Además, esperamos encontrar correlaciones entre las puntuaciones neuropsicológicas y las activaciones MEG sobre todo durante los periodos anticipatorios. Por último, hipotetizamos que el análisis de conectividad mostrará una red de control fundamentalmente proactiva.

Ante el objetivo de comprender la dinámica de activación de las regiones que intervienen en el cambio de reglas, el estudio plantea la hipótesis de encontrar que estas operaciones se realicen en ventanas temporales muy tempranas.

Con el objetivo de situar anatómicamente la red de control cognitivo en las tareas de cambio de reglas, trabajaremos bajo la hipótesis de que la actualización de la regla estará vinculada a activaciones del lóbulo parietal y regiones posteriores además de los lóbulos frontales, pero no siendo una actuación exclusiva de estos.

Creemos que las dos hipótesis anteriores en relación con el estudio de la dinámica y de la anatomía, serán confirmadas y más ampliamente explicadas en el análisis de la conectividad funcional.

Con el objetivo de validar el diseño experimental de este estudio hipotetizamos que encontraremos mayores activaciones en potencia MEG en las condiciones de cambio frente a las de repetición y en las señales anticipatorias de cambio frente a los mismos sonidos distractores en el bloque sin alternancia de reglas.

Metodología

Evaluación neuropsicológica

Todos los participantes completaron una batería de pruebas neuropsicológicas de 45 minutos de duración antes del registro de MEG, esta batería incluía: el *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975), Dígitos directos e inversos del WAIS IV (Weschler, 1999), el *Trail Making test A y B* (Spreen & Strauss, 1998), prueba de *Stroop* (Jensen & Rohwer, 1966), prueba de denominación de Boston (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 2001), test de fluidez fonológica y semántica, forma COWA-FAS (Rosen and Engle, 1997). La evaluación neuropsicológica reveló que todos los participantes mostraron puntuaciones normales en comparación con su muestra normalizada por edad (Lezak et al., 2012). Los resultados en las pruebas de memoria de trabajo, atención sostenida y dividida, sensibilidad a la interferencia se utilizarán para el análisis de correlaciones, ya que estos son procesos básicos del control cognitivo y necesarios para resolver con éxito la tarea de cambio de reglas.

Diseño de la tarea y procedimiento

Usamos dos versiones de un paradigma computarizado de cambio de tareas inspirado en el WCST (Adrover-Roig & Barceló, 2010), correspondientes a las condiciones de cambio de regla y de una sola regla. En el procedimiento de cambio de regla, se les solicitó a los participantes que comenzaran a clasificar las tarjetas siguiendo la regla de color y luego alternaran entre las reglas de color y forma. Las señales auditivas informaban a los participantes cuándo cambiar (tono grave) o repetir (tono agudo) la regla anterior. En la condición de no alternancia, los participantes debían clasificar las tarjetas siempre por la regla de color, y los tonos eran meros distractores que debían ignorarse para conseguir un rendimiento eficiente. Las cartas de clasificación en ambas condiciones de tarea se limitaron a las 24 cartas de elección del WCST que se pueden ordenar en base a una sola dimensión del estímulo (Figura 10). Las formas geométricas coloreadas se perfilaron en negro sobre un fondo blanco para mejorar el contraste visual. Se utilizó la misma secuencia de tarjetas en las condiciones de no alternancia para todos los participantes. Por lo tanto, ambas condiciones de la tarea consistieron en dos bloques de 240 ensayos cada uno, con un período de descanso de 5 minutos entre los bloques. Cada prueba comenzó con una señal auditiva (tonos de 500 o 1000 Hz, 200 ms de duración, 10 ms de subida / bajada, 75 dB de nivel de presión sonora), seguida de una pantalla con las cuatro tarjetas clave sobre una tarjeta de selección. Las probabilidades medias de las señales auditivas fueron $p = 0.25$ para el tono grave, y $p = 0.75$ para el tono agudo, con una disposición secuencial pseudoaleatoria para permitir un mínimo de tres ensayos repetidos después de cualquier cambio de regla. El intervalo entre la señal auditiva y la tarjeta oscilaban de forma aleatoria entre 1000 y 1100 ms (Figura 10).

Los participantes usaron un panel de 4 botones donde coincidía la posición del botón con la posición de la carta de selección en la pantalla: el botón del extremo izquierdo designó la tarjeta clave en el extremo izquierdo de la pantalla; el botón del extremo derecho designaba la tarjeta de la derecha, y así sucesivamente. Los participantes usaron sus dedos índices y corazón izquierdo y derecho para presionar los botones del lado izquierdo y derecho respectivamente en el panel de respuestas.

Inmediatamente después de responder se visualizó en la pantalla "correcto" o "incorrecto" durante 200 ms como respuesta a su ejecución. Del mismo modo, aparecía "demasiado rápido" cada vez que se presionó el botón antes de 300 ms de la aparición de la tarjeta. Finalmente, transcurrió un intervalo aleatorio de entre 700 y 750 ms entre la pulsación del botón y la próxima señal auditiva (Figura 10). Los estímulos visuales se proyectaron en una pantalla a 1.35 m de distancia del participante, y con un ángulo visual de 4.44° horizontalmente y 2.86° verticalmente (Adrover-Roig & Barceló, 2010). La secuencia de prueba y la visualización de la imagen se controlaron con el software Presentation® (Neurohahavioral Systems Inc., Albany, CA).

Como se dijo anteriormente, se usó la misma estructura de prueba tanto en condiciones de regla única como de alternancia de reglas. Las ejecuciones de la prueba contenían al menos tres tarjetas diana entre dos tonos graves consecutivos, con un número variable de tres (20%), cuatro (45%), cinco (30%) o seis (5%) tarjetas entre dos tonos graves. Esta frecuencia variable hizo que el siguiente tono para cambio de regla fuera relativamente inesperado. Los ensayos en la condición de cambio de regla se clasificaran en ensayos de tarjetas de cambio, primera, segunda y tercera repetición. En consecuencia, en la condición de tarea sin alternancia, los ensayos se clasificaron como ensayos infrecuentes o distractores (tono grave) y normales o estándar de primera, segunda y tercera repetición. El orden de las condiciones de tarea de alternancia y no alternancia se contrabalanceó entre los sujetos. Antes de la sesión de prueba de MEG, los participantes fueron instruidos y practicaron cada tarea hasta que alcanzaron un criterio de 100% de ensayos correctos durante 5 minutos, a fin de optimizar su desempeño (Adrover-Roig & Barceló, 2010).

Los costes de reinicio y los costes de mixtos se calcularon a partir de los tiempos de reacción correctos (tiempos de reacción medios, TRs), por otro lado se calcularon los ensayos fallidos (tasas de error) para las condiciones de cambio de reglas y clasificación con solo una regla. En la condición de solo una regla, los ensayos fallidos se definieron como aquellos en los que los sujetos no clasificaron la tarjeta de selección por su color. En la condición de cambio de reglas, los ensayos fallidos se definieron como aquellos en los que los sujetos (a) no siguieron la instrucción para cambiar o repetir la regla anterior, o (b) no seleccionaron la respuesta correcta según la regla establecida en el momento (Barceló, 2003). En ambas condiciones, cualquier respuesta realizada antes de 300 ms (falsas alarmas) se computaron como errores. Se dio *feedback*

visual tras cada ensayo para evitar la contaminación de la retroalimentación negativa y efectos de ralentización. En los análisis de los datos de comportamiento y MEG solo se tuvieron en cuenta los ensayos con respuestas correctas (Barceló, 2003).

Los costes de reinicio se calcularon como la diferencia en el TR medio entre la primera y la tercera tarjeta de repetición en la condición de cambio de regla (Rushworth, Passingham, & Nobre, 2002), y en la condición de regla única. Los costes mixtos se calcularon como la diferencia en el TR medio entre las terceras tarjetas de repetición y las terceras tarjetas tras un sonido normal en las condiciones de alternancia y no alternancia, repectivamente (Monsell, 2003). Dados los largos intervalos entre la señal auditiva y la tarjeta de referencia (> 1000 ms) porque así lo requería la señal MEG para su correcta limpieza y análisis, se esperaba que los costes conductuales específicos de la actualización de reglas estuvieran ausentes (Monsell, 2003). Solo se usó la regla de color en la condición de alternancia de reglas en la comparación de los resultados de comportamiento. Los análisis estadísticos de TRs y errores se realizaron utilizando el software SPSS v.20. Todas las pruebas *post-hoc* de efectos simples se realizaron utilizando la corrección de Bonferroni con un nivel de significación de $p < 0,05$.

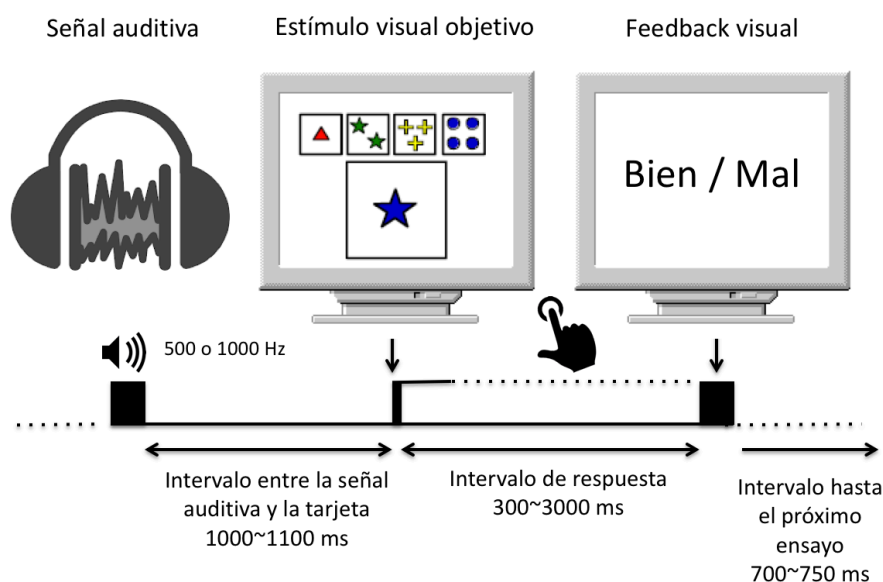


Figura 10. Tarea de cambio de regla análoga al WCST y adaptada a registros MEG.

Adquisición de los datos MEG y procesamiento de la señal

Los datos MEG fueron adquiridos con un Sistema de 306 canales (Elekta-Neuromag) en el Centro de Tecnología Biomédica (Madrid, España). El sistema comprende 102 magnetómetros y 204 gradiómetros planos en un conjunto de sensores ubicados dentro de una habitación protegida magnéticamente. La frecuencia de muestreo fue de 1 kHz y se aplicó un filtro *anti-aliasing* (0.1-330 Hz). Se utilizó un digitalizador espacial 3D para digitalizar la forma de la cabeza (Polhemus Fastrak, Polhemus Inc., Colchester, VT, EE. UU.). Un indicador de posición de la cabeza (HPI) determinó la posición de la cabeza con respecto a la matriz de sensores al comienzo de las grabaciones. Se unieron cuatro bobinas HPI al sujeto (una en cada mastoide, dos en la frente) y se determinó su posición con respecto a los tres puntos de referencia (nación, puntos preauriculares izquierdo y derecho). Los movimientos oculares verticales se registraron utilizando dos electrodos unidos en un montaje bipolar, arriba y debajo del ojo izquierdo.

Se eliminó el ruido externo de los datos de MEG utilizando la extensión temporal de la Separación del Espacio de la Señal (tSSS) (Taulu y Kajola 2005) en MaxFilter (versión 2.2, Elekta-Neuromag). Todas las grabaciones se inspeccionaron visualmente para identificar los segmentos artefactuados, incluidos los parpadeos, los movimientos oculares y el movimiento muscular, que se eliminaron de los análisis posteriores. Los segmentos sin artefactos sin procesar se limpiaron con la ayuda de la del software Brainstorm (Tadel et al., 2011), creando vectores de proyección de espacio de señal (SSP) correspondientes a cada tipo de artefacto. Estos vectores SSP se excluyeron de las grabaciones MEG. Los segmentos limpios de MEG consistieron en períodos de referencia de preestímulo de 310 ms y períodos de 1000 ms post-estímulo.

Reconstrucción de fuentes

La reconstrucción de las fuentes se realizó con el software Brainstorm Toolbox (Tadel et al., 2011). Dado que las imágenes de RM de los participantes no estaban disponibles, la reconstrucción de la fuente se basó en la superficie cortical de la plantilla estándar del cerebro MNI (*Montreal Neurological Institute*). Se creó una cuadrícula 3D con 15.003 fuentes en el cerebro de la plantilla y luego se adaptó a la cabeza de cada sujeto usando el cuero cabelludo de la plantilla MNI y la forma de la cabeza del sujeto. Se calculó el modelo directo de reconstrucción de fuentes utilizando un enfoque de esferas superpuestas. Las series temporales de fuentes se calcularon utilizando un algoritmo de estimación de normas mínimas (Tadel et al., 2011), y se consideraron en la reconstrucción todos los 306 canales, incluidos los magnetómetros y los gradiómetros planos. Para visualizar estos resultados y compararlos entre los sujetos, normalizamos los valores de norma mínima usando puntuaciones Z para obtener un nivel estandarizado de activación con respecto al ruido en la línea base. Las orientaciones de las fuentes se restringieron perpendicularmente a la superficie de la malla (Tadel et al., 2011). Los ensayos promediados se proyectaron a las 15.003 fuentes y en la ventana de 1000 ms después de cada estímulo, ésta se segmentó en intervalos de 100 ms (Periáñez et al., 2004). Para las comparaciones estadísticas se obtuvo el promedio de la potencia en cada intervalo. Solo se utilizaron para el análisis los ensayos de la regla de color tanto en las condiciones de alternancia y no alternancia de la regla.

5

Cap. 5. Estudio 1: Dinámica neural del control cognitivo proactivo en una tarea de cambio análoga a la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin

En: Díaz-Blancat, G.; García-Prieto, J.; Maestú, F. and Barcelo, F. (2017). Fast neural dynamics of proactive cognitive control in a task-switching analogue of the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain Topography*, 31(3): 407–418.

CONTENIDOS DEL CAPÍTULO

Introducción: Estado del arte de dinámicas anatómicas en tareas de cambios de reglas en los procesos proactivos y reactivos

Métodos

Participantes

Análisis estadístico

Resultados

Resultados conductuales

Resultados MEG

Análisis de correlaciones

Discusión

Control proactivo temprano en la actualización de la regla

Control proactivo tardío en la actualización de la regla

Dinámica de la red frontoparietal y la red cingulada-opercular

Control proactivo jerárquico

Introducción: Sobre la dinámica neural en tareas de cambio de reglas durante el control proactivo y reactivo

La neuroanatomía funcional del control cognitivo es un tema candente en la neuropsicología humana, con un interés especial para el sistema de control ejecutivo anterior (Miller & Cohen, 2001; Petersen & Posner, 2012), así como su compleja arquitectura frontoparietal que vincula centros clave en la corteza prefrontal medial y lateral con estructuras parietales posteriores y estructuras subcorticales (Corbetta & Shulman, 2002; Dosenbach et al., 2007). La opinión predominante ha sido que el sistema de control ejecutivo anterior se ocupa principalmente de la detección del estímulo diana (Posner & Petersen, 1990). Estos autores argumentaron que cuando se identifica un objetivo y se atiende conscientemente, genera un espacio de trabajo global de activación cortical generalizada que causa interferencia y conflicto en todo el sistema, lo que a su vez desencadena actividad en CCA (Petersen & Posner, 2012). Esta es también una suposición común en la interpretación de las herramientas clásicas de evaluación neuropsicológica, como el WCST, donde los neuropsicólogos clínicos e investigadores a menudo asumen que el máximo esfuerzo del control cognitivo ocurre en el procesamiento de las tarjetas (Lezak et al., 2012; Monchi et al., 2001), más allá de cualquier otra señal accesoria o contextual próxima espacial y / o temporalmente con las tarjetas de clasificación. Una visión alternativa enfatiza el papel clave del CPF en la representación y actualización, sobre la marcha y dependencia del contexto espaciotemporal, para dirigir las acciones a los objetivos (Braver, 2012; Braver & Barch, 2002). Por ejemplo, Braver (2012) distingue entre el proceso anticipatorio (control proactivo) que sirve para preparar el sistema para la próxima respuesta al objetivo, y procesos de control reactivo impulsados por la información relevante del estímulo para el objetivo de la tarea. Sin embargo, la importancia relativa de los modos de control proactivo y reactivo en las pruebas clásicas de la función ejecutiva sigue siendo en gran parte inexplorada. Además, la rápida dinámica neural durante los modos de control proactivo y reactivo sigue siendo poco conocida, en parte debido a la resolución temporal limitada de los estudios metabólicos de imágenes cerebrales (Braver et al., 2003; Konishi et al., 1998; Monchi et al., 2001).

La evidencia actual obtenida a partir de los estudios de potenciales evocados en controles sanos o pacientes con lesiones frontales sugieren que el control cognitivo puede ser parcialmente implementado de forma proactiva, tanto para estímulos diana que son temporalmente predecibles (Karayanidis et al., 2003), como en respuesta a las señales contextuales asociadas al estímulo (Barceló, 2003). Los estudios de potenciales evocados que emplean tareas con señales sugieren que la reconfiguración de los procesos implicados en la tarea puede llevarse a cabo con latencias mayores de un segundo y bastante antes del inicio del estímulo (Adrover-Roig & Barceló, 2010). Del mismo modo, las personas con lesiones focales en la CPF lateral tienen relativamente preservado el potencial P3 asociado al estímulo (Barcelo, Suwazono, & Knight, 2000), aunque las mismas lesiones del CPF alteran los potenciales P3 asociados a las claves contextuales relevantes para procesar el estímulo (Barcelo & Knight, 2007). En conjunto, estos estudios sugieren que el control cognitivo proactivo es crítico para un comportamiento eficiente dirigido al estímulo (es decir, detección del estímulo diana). Si esta hipótesis es cierta, el análisis de la dinámica neural en una versión análoga al WCST podría ayudarnos a aclarar la contribución de las regiones corticales frontoparietales a los modos de control proactivo y reactivo. Mientras que el control proactivo de la actualización de la regla en la tarea se espera que ocurra principalmente durante el período anticipatorio en las tareas con señales, el control reactivo se requiere principalmente para la detección y categorización de estímulos diana, involucrando procesos tales como la implementación de la regla (Braver, 2012; Corbetta et al., 2008).

El modelo dual de control cognitivo argumenta que los modos de control proactivo y reactivo son implementados en regiones específicas dentro del sistema ejecutivo anterior, entre ellas regiones de la CPF lateral y las cortezas temporoparietales posteriores tiene un papel fundamental como se demuestra en los estudios de RMf. Dosenbach et al., (2006) describieron una red frontoparietal –incluyendo la CPF lateral y el surco intraparietal- involucrada en el control de la iniciación y adaptación en tareas básicas de cambio de reglas a través de los ensayos. Por el contrario, la red cingular-opercular, que incluye la CCA dorsal, la corteza frontal medial (CFM), el opérculo frontal (OF) e ínsula anterior (INS_a), se ha relacionado tanto con la "señal de inicio" transitoria, como con el mantenimiento sostenido de los objetivos de la tarea sobre los ensayos. Aprovechando la excelente relación entre la resolución anatómica y temporal que ofrece la MEG, Periañez et al., (2004) exploraron la dinámica del control cognitivo

proactivo utilizando una versión simplificada del WCST. Estos autores encontraron las primeras activaciones de MEG en el giro frontal inferior (GFI), 100-300 ms después del comienzo de la señal, seguidas por picos recurrentes de actividad de MEG en la CCA y el giro supramarginal (GSM) 300 a 600 ms tras la señal. Sin embargo, estos autores no compararon la dinámica en las fuentes de MEG entre los modos de control proactivo y reactivo. Hasta la fecha, solo unos pocos estudios de MEG han examinado la dinámica del control cognitivo durante el cambio de tareas (Bayless et al., 2006; Cronin et al., 2017; Hénaff et al., 2010; Oh et al., 2014; Periañez et al., 2004; Wang et al., 2001) aunque ninguno de esos estudios contrastó la dinámica de MEG durante los modos de control proactivo y reactivo. Muchos estudios de RMf con tareas análogas al WCST han analizado las señales de retroalimentación en lugar de las señales de cambio para la actualización de la regla de tareas, aunque esto no permite hacer un análisis puro del cambio de tarea porque no aísla la señal del cambio (Karayanidis et al., 2009; Konishi et al., 1998; Lehericy et al., 2017; Monchi et al., 2001).

Para salvar estas limitaciones se utilizan los paradigmas de cambio de reglas con señales anticipatorias, estos nos permiten hacer el análisis de la dinámica de las activaciones durante los períodos de control proactivo y reactivo (Braver et al., 2003; Karayanidis et al., 2009). En este estudio utilizamos una versión adaptada del WCST con señales para medir las respuestas neuronales relacionadas con los eventos mientras que los participantes clasificaban las tarjetas siguiendo una de dos reglas, color o forma (Adrover-Roig & Barceló, 2010). La regla para la tarea fue cambiando intermitentemente y eran anunciadas por señales auditivas que indicaban si cambiar o no la regla en curso. Se utilizó retroalimentación tras la ejecución de cada ensayo, y los análisis se centraron solo en los ensayos de color correctos, para evitar la contaminación por efectos de retroalimentación negativa. Se utilizó un bloque sin alternancia de la regla, donde los sujetos debían clasificar "solo color" con el objetivo de tener una tarea control con demandas sensoriales y motoras equivalentes. En este bloque el sonido infrecuente (es decir, el sonido que indicaba en cambio en el bloque de alternancia) actuó como un mero distractor contra un fondo de sonidos estándar repetitivos (es decir, los sonidos que indicaban "continúa con la misma regla" en la condición de alternancia). Este procedimiento ofrece estimaciones fiables de dos índices de cambio de tarea (los costes de reinicio de la regla y los costes de emplear más de una regla, costes mixtos) (Adrover-Roig & Barceló, 2010). Por un lado, los costes de reinicio se

observan en los primeros ensayos después de cualquier señal que indique cambiar o repetir la tarea. Los costes de reinicio se han relacionado con la supresión de los mapas estímulo-respuesta de la regla de tarea anterior (Poljac et al., 2009; Wylie & Allport, 2000), y se sabe que son grandes en los primeros ensayos de repetición con señales (es decir, un paradójico "Coste de repetición") en condiciones en las que tanto la regla de tarea como la señal sensorial cambian con respecto al ensayo previo (Forstmann, Brass, & Koch, 2007; Periañez & Barceló, 2009). Se puede suponer que este tipo de costes de reinicio requiere resolución de conflicto tanto en niveles "superiores" (es decir, actualización de reglas) como "inferiores" (remapeo de estímulo-respuesta) en la jerarquía de control (Logan & Schneider, 2006; Miller & Cohen, 2001). Por lo tanto, se espera que los costes de reinicio se correlacionen con la actividad de CCA, ya que se cree que esta estructura desempeña un papel fundamental en la monitorización de conflictos (Braver, 2012; Dreher & Berman, 2002). Por otro lado, los costes de mantener más de una regla en la memoria operativa (costes mixtos) miden la interferencia sostenida de la regla durante las repeticiones de tareas de alternancia de regla frente a no alternancia (Monsell, 2003). Se emplearon intervalos largos entre la señal y el estímulo diana (> 1000 ms) para permitir suficiente tiempo de preparación para la reconfiguración completa del conjunto de tareas antes de la presentación del estímulo diana. Finalmente, bajo el supuesto de que la actualización anticipada de las reglas de tarea requiere control ejecutivo, esperábamos que las activaciones de MEG para la señal auditiva se correlacionaran con los costes de reinicio y con las puntuaciones en los test neuropsicológicos de función ejecutiva.

En resumen, el presente estudio examinó la hipótesis de si el control ejecutivo prefrontal puede ponerse en marcha de forma proactiva durante el procesamiento de la señal anticipatoria (Braver, 2012; Braver & Barch, 2002), diferenciándolo del procesamiento reactivo de las tarjetas WCST (Petersen & Posner, 2012). Para examinar esta hipótesis utilizamos una versión computarizada con señales auditivas anticipatorias para las tarjetas del WCST adaptada para medir activaciones de MEG relacionadas con las señales anticipatorias (control proactivo) y con las tarjetas diana (exigencia de control reactivo) en las dos condiciones de alternancia y no alternancia de la regla (Adrover-Roig & Barceló, 2010).

Métodos

Participantes

En el estudio participaron dieciocho adultos jóvenes (edad media de $26,7 \pm 4,3$ años, rango 21-36 años, 11 mujeres). Tres participantes fueron excluidos del análisis final debido a datos atípicos de comportamiento ($n = 1$) y datos MEG corruptos ($n = 2$), dejando así una muestra final de 15 participantes (edad media $26,4 \pm 4,7$ años, rango 21-36 años, 9 mujeres). Todos los participantes fueron reclutados en el Centro de Tecnología Biomédica, y fueron estudiantes de grado o posgrado en la Universidad Politécnica de Madrid. Todos tenían una agudeza visual normal o corregida. Se descartaron participantes con antecedentes de enfermedad neurológica, enfermedad psiquiátrica, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, abuso de sustancias (excluida la nicotina), discapacidades de aprendizaje, o cualquier otra condición clínica que pudiera interferir con las pruebas conductuales. Los procedimientos experimentales y pruebas de comportamiento se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki, se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y el estudio fue aprobado por el comité de ética del Centro de Tecnología Biomédica.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con Brainstorm (Tadel et al., 2011). Realizamos comparaciones pareadas (prueba t) de la activación promedio de la fuente entre las siguientes condiciones de tarea, para los períodos de la señal y la tarjeta: cambiar la regla frente a repetirla, cambiar la regla frente a la condición de sonido infrecuente en el bloque de clasificación solo por color (llamaremos a este sonido distractor), y repetir la regla frente a la condición de sonido frecuente en la condición de no alternancia (condición a la que llamaremos estándar). En estos contrastes solo se consideraron los terceros ensayos de repetición (repetición3) y el tercer estándar (estándar3) para evitar la contaminación por efectos remanentes del cambio infrecuente y los tonos distractores. Este diseño nos permitió examinar las diferencias en las activaciones MEG específicas del cambio durante los períodos de la señal anticipatoria y de la tarjeta. Las activaciones de MEG específicas de cambio de regla se exploraron con el contraste entre las pruebas de cambio frente a repetición durante los períodos de la señal y de la tarjeta. Las diferencias en las activaciones MEG se exploraron mediante las siguientes comparaciones: ensayo de cambio de regla vs. ensayo con sonido distractor, y ensayos de repetición frente a ensayos estándar, tanto en respuesta a la señal como a la tarjeta.

Para proteger los análisis de las activaciones falsas positivas, usamos la corrección de la tasa de falso descubrimiento (FDR). Este procedimiento está diseñado para controlar la proporción esperada de falsos positivos (errores de tipo I en pruebas de hipótesis nulas) contra todas las activaciones positivas, siguiendo el procedimiento de step-up de Benjamini-Hochberg con un umbral de valor p corregido de 0.01 tal como se implementó en Brainstorm (Benjamini & Hochberg, 1995). Se utilizaron correlaciones de Pearson para examinar la asociación entre las activaciones de MEG y las medidas de comportamiento. Los costes de reinicio y mixtos, así como cinco puntuaciones de pruebas neuropsicológicas (dígitos directos e inversos, puntuación total de FAS, TMT B:A y Stroop) (Adrover-Roig & Barceló, 2010) se correlacionaron con la amplitud absoluta de cada fuente de MEG para cada región de interés (RI) significativa y ventana de tiempo. Finalmente, las correlaciones entre la conducta y la actividad de la fuente de MEG se consideraron significativas para valores de p inferiores a 0,01 después de una corrección por permutación no paramétrica (N = 5000).

Resultados

Resultados conductuales

Los participantes tuvieron una precisión mayor del 94% (media = 98,4%, DE = 1,5% de ensayos correctos) en la condición de no alternancia y mayor del 92% (media = 96,1%, DE = 2,1% de ensayos correctos) en la condición de cambio de reglas. El análisis de las tasas de error reveló un efecto de la tarea principal ($F_{1,14} = 49.8$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.71$) que indica más errores en la condición de alternancia de tareas en comparación con la condición de no alternancia (3.9 vs. 1.5%). Se observó interacción entre la tarea y el ensayo ($F_{3,42} = 3.8$, $p < 0.04$, $\eta^2 = 0.21$) indicando que los errores se distribuyen uniformemente en los ensayos de la condición de no alternancia (todos $ps = 1.0$), mientras que en la condición de cambio de reglas, los ensayos de cambio y la primera repetición fueron más propensos a errores que los ensayos de repetición posteriores (cambio vs. repetición1, $p = 1.0$; repetición1 vs. repetición2, $p = 0.05$; repetición1 vs. repetición3, $p = 0.03$; repetición2 vs. repetición3, $p = 1.0$). Ningún otro efecto o interacción alcanzó la significación estadística de las tasas de error.

Para los tiempos de reacción medios, hubo efectos principales para la tarea ($F_{1,14} = 43.8$, $p < 0.0001$, $\eta^2 = 0.76$), Secuencia de prueba ($F_{3,42} = 8.5$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.37$), así como su interacción ($F_{3,42} = 6.9$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.33$), indicando una velocidad de respuesta similar en todos los ensayos en la condición de no alternancia (diferencia media de TR entre el distractor con el primer, segundo y tercer ensayos estándar, 1.1, 9.2 y 1.5 ms, respectivamente, todos $ps = 1.0$). Por el contrario, en la tarea de alternancia de reglas, los primeros ensayos de repetición se respondieron más lentos que los de cambio de regla, segundo y tercer ensayo de repetición (diferencias medias de RT 64, 62 y 73 ms, respectivamente, todos $p < 0.01$, ver Tabla 2). A su vez, los TR medios para cambiar o para repetir la segunda y la tercera vez no variaron significativamente (todas las $ps = 1.0$). Ningún otro efecto o interacción alcanzó significación para los tiempos de reacción medios. Se encontró un coste medio de reinicio de 73 ms entre la primera y la tercera repetición en la condición de cambio de regla (IC del 95% [38.2-

106.6 ms]), y se midió un coste mixto promedio de 152 ms en los terceros ensayos de repetición en la tarea de alternancia en relación con el tercer ensayo estándar en la tarea de no alternancia (IC del 95% [77.0-227.0 ms]; ver Tabla 2).

	Tiempo de Reacción medios	Tasa de error
Tarea de no alternancia		
Distractor	611 (114)	0.14% (0.23%)
Estándar 1	610 (110)	0.14% (0.19%)
Estándar 2	602 (113)	0.11% (0.13%)
Estándar 3	609 (110)	0.15% (0.24%)
Tarea de alternancia		
Cambio	770 (141)	0.57% (0.54%)
Repetición 1	834 (164)	0.67% (0.56%)
Repetición 2	772 (147)	0.29% (0.34%)
Repetición 3	761 (162)	0.19% (0.29%)

Tabla 2. Resumen de los resultados conductuales: Medias (y desviaciones estándar) de los tiempos de reacción (ms) y las tasas de error (%) para cada condición de tarea. Las tasas medias de error de los ensayos 4 a 6 combinados sumaron hasta 1.06% y 2.18% en las condiciones de tarea de no alternancia y alternancia, respectivamente (no se muestra).

Resultados MEG

La Figura 11 presenta las diferencias significativas en la intensidad de señal MEG promediada para la comparación de cambio frente a repetición durante el período de la señal anticipatoria en la condición de alternancia de reglas en cuatro ventanas de latencia: 100-200, 200-300, 300-400 y 400-500 ms después del inicio de la señal. Ninguna otra comparación mostró resultados significativos en la intensidad de la señal MEG promediada durante los períodos de la señal o la tarjeta (valor umbral $p < 0.01$; con corrección FDR). La Tabla 3 presenta un resumen de las regiones de interés que muestran la amplitud significativa de la señal de MEG para la comparación (cambio > repetición) en diferentes ventanas de tiempo en el período de la señal.

Se observaron diferencias en las activaciones MEG desde 100 a 500 ms del inicio a la señal. En una ventana de tiempo inicial de 100 a 200 ms, se observaron intensidades de señal de MEG significativamente mayores en respuesta al cambio en comparación con señales repetidas en el giro frontal inferior (GFI), ínsula anterior (INS_a) y posterior (INS_p), giro precentral y poscentral (GPreC, GPostC), giro supramarginal (GSM), precúneo (PCN) y surco calcarino (CAL), todos ellos en el hemisferio derecho (100-200 ms). Además, la misma comparación arrojó diferencias significativas en la intensidad de la señal MEG en la INS derecha (200-300 ms después de la señal), seguida por el giro temporal superior (GTS) izquierdo y el lóbulo parietal inferior (LPI) izquierdo (300-400 ms después de la señal) y el LPI derecho (400-500 ms después de la señal). Sin excepción, la dirección de las diferencias en todos estos contrastes significativos reveló una mayor potencia de MEG en el cambio en comparación con la condición de repetición. No se observaron diferencias significativas en la actividad de la señal MEG en ventanas de latencia posteriores. Ninguna de las comparaciones realizadas en el periodo de la tarjeta alcanzaron niveles de significación MEG (valor umbral $p < 0.01$, con corrección FDR). Ver Figura 11 y Tabla 3.

Ventana temporal, nombre de la región y abreviatura	Región según el atlas Destrieux	Coordenada MNI para el pico máximo
100–200 ms post-cue		
Surco Calcarino derecho (D CAL)	<i>S_calcarine R</i>	10, 66, 14
Ínsula, anterior derecha (DINS_a)	<i>G_insular_short R</i>	50, 0, 2
Ínsula, posterior derecha (D INS_p)	<i>G_Ins_lg_and_S_cent_ins R</i>	46, – 9, 3
Giro frontal inferior derecho (D GFI)	<i>S_front_inf R</i>	38, – 0,3, 36
Surco postcentral derecho (D PostC)	<i>S_postcentral R</i>	42, – 41, 54
Giro precentral derecho (D preC)	<i>G_precentral R</i>	43, – 33, 64
Precúneo derecho (D PCN)	<i>G_precuneus</i>	14, – 66, 23
Giro Supramarginal derecho (D GSM)	<i>G_pariet_inf-Supramar R</i>	67, – 41, 27
200–300 ms post-cue		
Ínsula, anterior derecha (DINS_a)	<i>S_circular_insula_inf R</i>	39, 6, – 11
Ínsula, posterior derecha (D INS_p)	<i>G_Ins_lg_and_S_cent_ins R</i>	44, – 0,6, – 12
300–400 ms post-cue		
Lóbulo parietal inferior izqdo. (I LPI)	<i>S_parieto_occipital L</i>	– 13, – 73, 35
Giro temporal superior izqdo. (I TSG)	<i>S_temporal_sup L</i>	– 40, – 64, 28
400–500 ms post-cue		
Lóbulo parietal inferior izquierdo (I LPI)	<i>G_pariet_inf-Angular R</i>	47, – 66, 51
<i>valor de p = 0,01 corregido por tasa de falso descubrimiento (FDR)</i>		

Tabla 3. Regiones de interés (RI) que han mostrado diferencias significativas en la amplitud de la señal MEG para la comparación de cambio>repetición en el periodo de la señal anticipatoria.

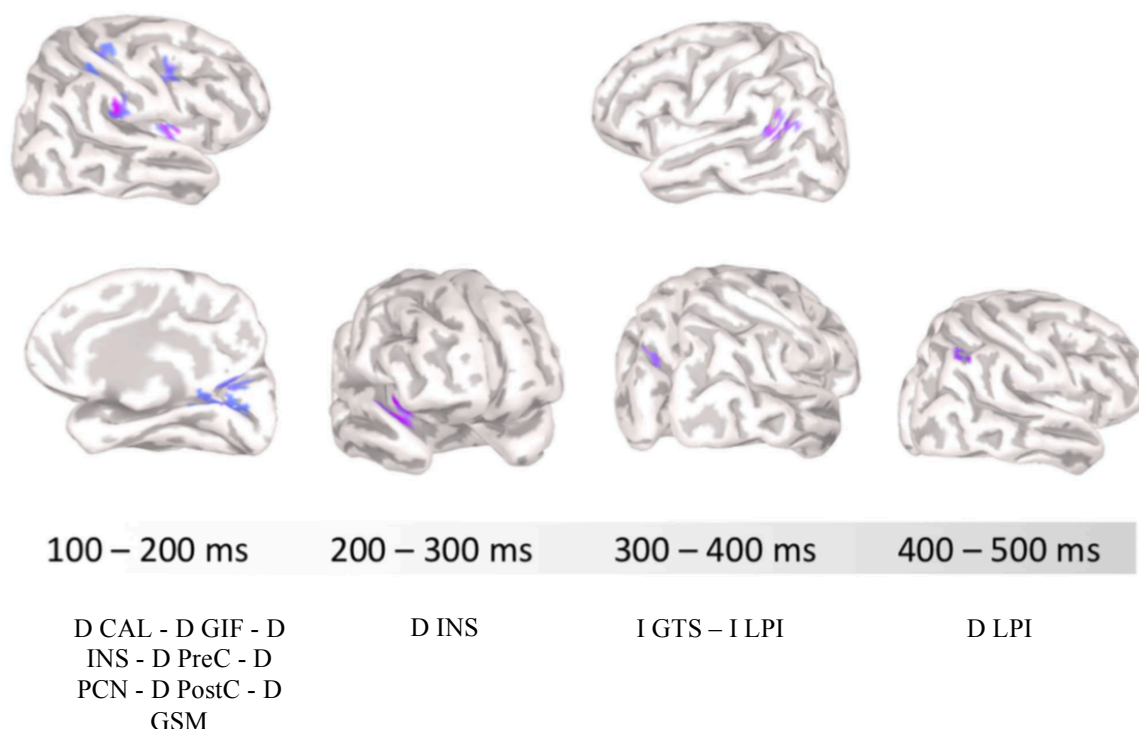


Figura 11. Comparaciones de todo el cerebro que muestran importantes agrupaciones de diferencias en el promedio de la potencia de MEG ante la señal anticipatoria en las condiciones de cambio y repetición (todas las diferencias reflejan una mayor potencia de MEG para el cambio en comparación con las condiciones de repetición). Las vistas dorsales y mediales se muestran en diferentes ventanas de tiempo. Las columnas indican la dinámica de tiempo de la activación del MEG significativamente diferentes en cuatro momentos temporales posteriores a la aparición de la señal. Los conglomerados de diferencias de color fueron significativos en $p < 0.01$ (FDR corregido), con un tamaño de conglomerado mínimo de 100 vóxeles (ver Tabla 3). CAL surco calcarino, GIF giro frontal inferior, INS insula, LPI lóbulo parietal inferior, PreC giro precentral, PCN precúneo, PostC giro poscentral, GTS giro temporal superior, GSM giro supramarginal. I, D indica activación de fuente MEG diferencial en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente.

Análisis de correlaciones

Se correlacionaron dos medidas de los costes residuales de conducta (costes de reinicio y mixtos) y cinco puntuaciones neuropsicológicas (dígitos directos e inversos, puntuación total COWA-FAS, TMT B:A y la puntuación de interferencia color-palabra del test Stroop) con el pico máximo de activación de las regiones que mostraron diferencias significativas en potencia en la comparación cambiar > repetir (Tabla 3), todas las correlaciones se corrigieron con comparaciones múltiples utilizando 5.000 permutaciones y un valor de p corregido <0.01 . Se observó una correlación positiva significativa entre la puntuación de dígitos directos y la intensidad de la señal del MEG en el giro frontal inferior ($R = 0.73$, $p < 0.01$; Figura 12c.), y el giro supramarginal derecho ($R = 0.76$, $p < 0.01$; Figura 12b.). Además, los costes de reinicio correlacionaron negativamente con la intensidad de la señal de MEG en el giro supramarginal derecho ($R = -0.73$, $p < 0.01$, Figura 12a.). Todas las correlaciones significativas se observaron solo en la ventana de tiempo inicial de 100 a 200 ms tras la señal anticipatoria.

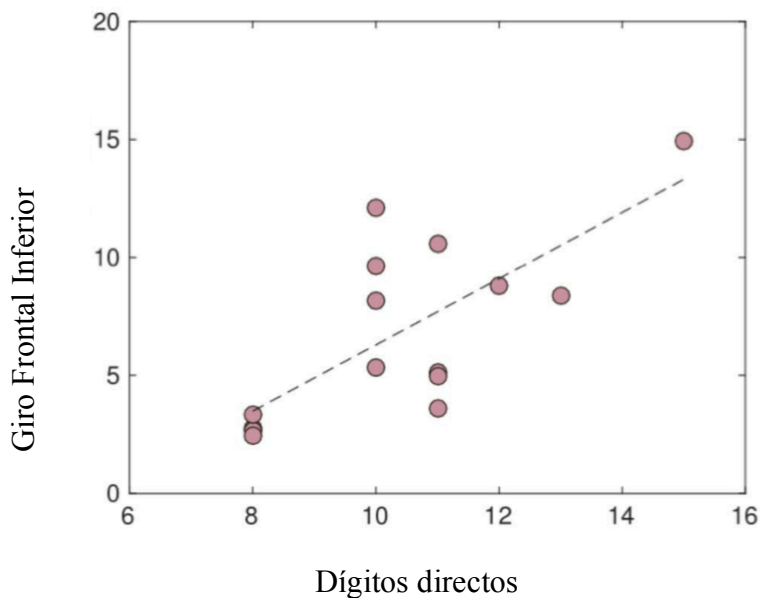
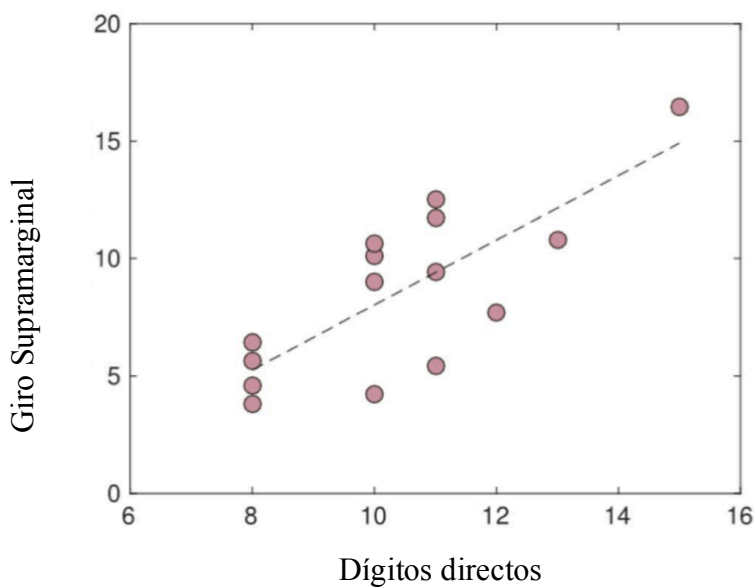
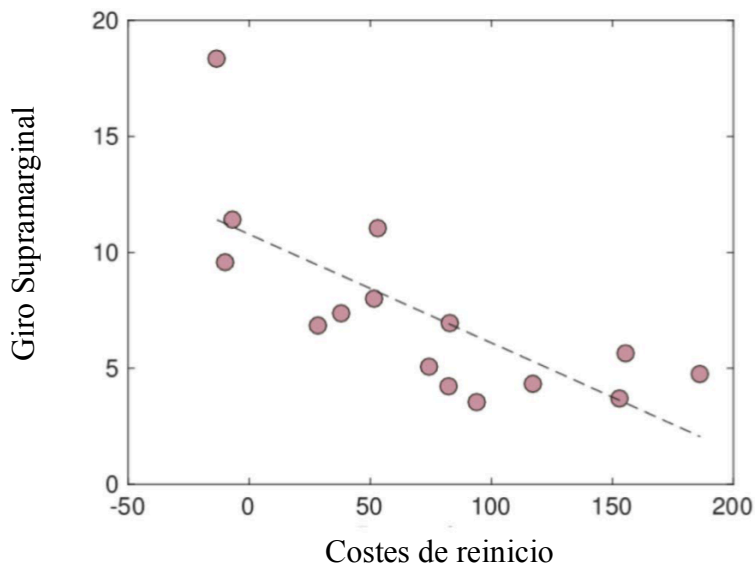


Figura12. a) Correlaciones significativas entre la intensidad de la señal MEG y los costes de reinicio y mixtos. Los costes de reinicio mostraron una correlación negativa con la intensidad de la señal de MEG en el periodo de la señal auditiva con el GSM derecho ($R = -0.73$, $p < 0.01$) b) Las puntuaciones del test dígitos directos se correlacionaron positivamente con la intensidad de la señal MEG señalizada en el GSM derecho ($R = 0.76$, $p < 0.01$) y c) con el GFI derecho ($R = 0.73$, $p < 0.01$). Las tres correlaciones significativas se observaron solo para la ventana de tiempo de 100 a 200 ms y han sido corregidas con permutaciones.

Discusión

Este estudio examinó la hipótesis de que el control ejecutivo prefrontal se puede involucrar rápidamente a través del procesamiento proactivo de la información contextual para dar una respuesta eficiente al estímulo (Braver, 2012; Miller & Cohen, 2001). Con este fin, se examinaron las dinámicas de las fuentes de activación MEG con una tarea análoga al WCST adaptada para evaluar los modos de control proactivo y reactivo. Como se esperaba, se encontraron diferencias significativas en las activaciones MEG específicas de las situaciones de cambio en varios nodos de las redes frontoparietal y cingulo-opercular, tales como ínsula anterior y posterior, el giro supramarginal, el giro temporal superior, el lóbulo parietal inferior y precúneo (Tabla 3). Es importante destacar que estos cambios específicos se produjeron de forma proactiva en el período de la señal anticipatoria, de manera rápida y transitoria dentro de medio segundo después del inicio de la señal y mucho antes del inicio del estímulo diana. Las diferencias en las activaciones MEG a nivel de tarea entre condiciones de alternancia y de no alternancia de reglas (cambio vs. distractor y repetición vs. estándar) no alcanzaron significación después de la corrección con FDR, ni durante la señal ni tras la tarjeta, lo que garantiza un adecuado control de los factores atencionales y sensoriales en nuestro paradigma. Los costes de reinicio del comportamiento y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas de la capacidad de la memoria de trabajo (dígitos directos) mostraron correlación con las activaciones de MEG en el periodo de la señal anticipatoria en las regiones frontoparietales. En conjunto, estos hallazgos revelan una actividad MEG rápida y transitoria específica del cambio en regiones frontoparietales y cinguloperculares claves durante el control proactivo de la actualización de la regla de tareas y en anticipación al inicio del estímulo diana.

Control proactivo temprano en la actualización de la regla (100-200 ms tras la señal de cambio)

La comparación entre las señales auditivas de cambio y repetición reveló activaciones MEG específicas del cambio que ocurren de forma muy temprana y transitoria en una red distribuida de regiones frontoparietales y cinguloperculares, que incluyen ínsula anterior, el giro frontal inferior y el giro supramarginal, con predominio del hemisferio derecho (Tabla 3). No hubo diferencias en las activaciones MEG a nivel de tarea (ensayo de cambio vs. distractor, ensayo de repetición vs. estándar).

De acuerdo con los estudios anteriores, observamos las activaciones de MEG de forma temprana (de 100 a 200 ms) en el periodo de la señal (cambio > repetición) en el GFI. Periañez et al. (2004) observaron un aumento de número de fuentes de actividad MEG bilaterales en el LFI de 100 a 300 ms tras la señal de cambio (Periañez et al., 2004). Del mismo modo, Oh et al. (2014) informaron de actividad transitoria de MEG en LFI de 100 a 350 ms tras la presentación de estímulo diana durante el cambio de regla, aunque su estudio no segrega las etapas de control proactivo y reactivo (Oh et al., 2014). Aquí encontramos evidencia de una participación temprana y transitoria en el GFI durante la actualización anticipada de la regla cuando se requiere cambiarla, vemos que las activaciones de MEG se incrementan para la señal que indica cambiar en comparación con señal que indica que se debe repetir la regla. Esto es consistente con estudios de RMf de tareas de cambio de reglas (Derrfuss, Brass, Neumann, & Von Cramon, 2005; Dreher & Berman, 2002) y con los estudios que utilizaron el WCST y se valieron de las señales de retroalimentación negativa como señales de cambio (Konishi et al., 1998; Monchi et al., 2001). Por lo tanto, nuestros resultados sugieren una implicación del LFI en la actualización anticipada de reglas, sin la confusión con la detección del estímulo diana, el procesamiento reactivo y el procesamiento de la retroalimentación que también está relacionado con las recompensas.

La activación temprana en MEG en la ínsula anterior y posterior derecha (INS_a, INS_p) reveló un aumento en la intensidad de la señal de MEG para las señales de cambio frente a las señales que indican repetir la regla. Estas activaciones específicas del cambio y tempranas pueden ser el inicio de la modulación proactiva arriba-abajo,

hacia la puesta en marcha de la respuesta motora. Esta propuesta concuerda con el supuesto rol de la INS_a en la actualización de la regla de la tarea (Derrfuss et al., 2005; Dosenbach et al., 2008). En esta ventana de tiempo temprana, tanto la INS_a derecha como la INS_p derecha se activaron simultáneamente, lo que sugiere que estas dos estructuras interactúan para modular la reactividad fisiológica a los estímulos principales (Uddin, Supekar, & Menon, 2010).

El precúneo derecho también se activó más en respuesta a las señales de cambio (Tabla 3, Fig. 12). Al menos dos estudios previos encontraron activaciones de MEG similares en el precúneo durante la alternancia de reglas. Bayless et al. (2006) y Oh et al. (2014) informaron de actividad MEG temprana (100-350 ms) en precúneo durante cambios extradimensionales de atención, el equivalente de nuestras señales de cambio. Asimismo, Barber y Carter (2005) informaron una mayor actividad en el precúneo durante el cambio en comparación con los ensayos repetidos en el período preparatorio, y sugirieron que esta región contribuye al componente anticipatorio del cambio de regla, tal vez preactivando las regiones corticales para la detección de las características de estímulo necesarias en el próximo ensayo (Barber & Carter, 2005; Bayless et al., 2006; Oh et al., 2014).

El GSM derecho mostró activaciones de MEG simultáneas en esta ventana de tiempo temprana en respuesta a señales de cambio en comparación con señales repetición (Figura 11, Tabla 3). Este resultado es consistente, junto con los anteriores, con el supuesto rol del GSM como un nodo clave dentro de la red frontoparietal ventral para reorientar la atención hacia nuevas fuentes de información, en palabras de Corbetta esto hace referencia a “la ruptura del circuito y respuesta de reorientación” (Corbetta et al., 2008). La rapidez de estas activaciones de MEG, junto con nuestro diseño mejorado que permite separar la señal anticipatoria de periodo tras el estímulo, sugieren que los nodos clave de esta red frontoparietal ventral pueden jugar un papel específico en el cambio de regla, en la selección continua de información relevante no solo para la detección de objetivos (Corbetta & Shulman, 2002; Petersen & Posner, 2012), sino también durante la actualización proactiva de nuevas reglas de tarea, y en anticipación al inicio del estímulo diana. La propuesta de que estas activaciones muy tempranas de MEG en nodos clave de la red frontoparietal ventral puedan indicar varias operaciones de control proactivo en anticipación de la próxima tarjeta objetivo fue respaldada por la asociación directa encontrada entre la actividad de MEG en el GFI y GSM con

puntuaciones en prueba de la capacidad de la memoria de trabajo (digitos directos, Figura 13b y c), así como también la correlación negativa encontrada entre la actividad de MEG en el GSM y los costes de reinicio del comportamiento (Figura 13a).

Finalmente, también se observaron activaciones de MEG para las señales de cambio de regla frente a las de no cambiar en el surco de calcarino derecho, el giro precentral derecho y el surco poscentral derecho (Figura 11, Tabla 3). Estos efectos sugieren que las regiones sensitivas y motoras primarias pueden ser activadas de forma rápida y transitoria junto con los nodos de procesamiento de alto orden en la red frontoparietal ventral para la actualización proactiva de las asignaciones de estímulo-respuesta (Miller & Cohen, 2001; Barber & Carter, 2005). El predominio del hemisferio derecho de estos efectos nos recuerda el sesgo hemisférico de la red de atención ventral (Corbetta et al., 2008) y también es coherente con el supuesto papel de la corteza del hemisferio derecho en el sistema atencional de alerta (Petersen & Posner, 2012).

Control proactivo tardío en la actualización de la regla (200-500 ms tras la señal de cambio)

Tanto la INS_a como la INS_p se reactivaron diferencialmente en la ventana de tiempo posterior, entre 200-300 ms en el intervalo de la señal auditiva hasta la tarjeta, lo que sugiere que esta estructura puede reactivarse recursivamente para realizar diferentes operaciones cognitivas a escalas de tiempo cortas (Periáñez et al., 2004). Una de las explicaciones plausibles en esta ventana de tiempo posterior puede ser que el cambio entre redes de larga escala facilita el acceso de la información novedosa a la memoria de trabajo ante una señal de cambio importante (Menon & Uddin, 2010). Sin embargo, estos resultados no pueden disociar temporalmente los roles potencialmente distintos de INS_a y INS_p en estas operaciones cognitivas presumiblemente distintas durante la actualización anticipada de la regla en tareas de cambios.

De acuerdo con estudios anteriores de MEG (Oh et al., 2014; Periáñez et al., 2004; Wang et al., 2001), encontramos activaciones transitorias tardías en estructuras de la unión temporoparietal izquierda (LPI / GTS) de 300 a 500 ms tras la señal indicativa de cambio (Tabla 3) (Petersen & Posner, 2012). También hay estudios que informan de una actividad similar en las cortezas de asociación temporo-parietales durante los períodos preparatorios antes de un cambio de reglas, en un trabajo donde utilizaron un análogo del WCST (Monchi et al., 2001), así como otros paradigmas de cambio de tareas (Braver et al., 2003; Rushworth et al., 2002). La activación de LPI / GTS aquí observada puede reflejar la recuperación guiada y / o la actualización de las reglas de tareas en la memoria de trabajo (Periáñez et al., 2004; Periáñez & Barceló, 2009), en línea con esto, las cortezas temporo-parietales se han interpretado como un nodo clave de la red frontoparietal ventral involucrada en el control del cambio de tareas ante las señales de cambio (Corbetta et al., 2008; Dosenbach et al., 2006; Dreher & Berman, 2002).

Dinámica de la red frontoparietal y la red cingulada-opercular

Los hallazgos actuales concuerdan con estudios previos de MEG sobre una participación temprana (100-500 ms) de redes frontoparietales y cingulo-operculares en el cambio de tareas (Bayless et al., 2006; Hénaff et al., 2010; Oh et al., 2014; Periañez et al., 2004; Wang et al., 2001). A diferencia de los estudios anteriores de MEG, nuestro paradigma de localización de tareas segregó dos etapas temporalmente distintas, control proactivo y reactivo, mediante el uso de una señal anticipatoria en una tarea análoga al WCST y al añadir una señal de control en la que no se alternaba la regla pero que requería demandas idénticas a nivel perceptivo y motor. Este diseño de tarea ofrece una mayor sensibilidad para detectar activaciones de MEG específicas del cambio proactivo, sin la contaminación del control reactivo de la selección estímulo-respuesta durante la presentación del objetivo, ni de procesos de retroalimentación relacionados con la recompensa (Bayless et al., 2006; Hénaff et al., 2010; Wang et al., 2001).

Los hallazgos actuales sugieren que las cortezas frontal inferior y temporoparietal se activan de manera diferente de forma rápida y transitoria en anticipación al inicio de la señal, junto con activaciones simultáneas en las cortezas sensoriomotora primaria y parietal posterior. Estos hallazgos coinciden con el supuesto rol de GFI / GSM en la actualización de representaciones de los elementos de la tarea (Derrfuss et al., 2005; Miller & Cohen, 2001), y también con actividad transitoria en cortezas temporoparietales durante la reconfiguración estímulo-respuesta en la tarea de alternancia (Periañez et al., 2004). Especulativamente, una posibilidad es que las nuevas asignaciones de estímulo-respuesta de bajo nivel comiencen a actualizarse en las cortezas sensoriales y motoras primarias muy rápidamente (100-200 ms después de la señalización) después de señales de activación de las cortezas prefrontales donde las reglas de tareas de alto nivel también están siendo actualizadas (Miller & Cohen, 2001). Esto también es compatible con la función de ruptura del circuito propuesta para activaciones del GFI / GSM derechos (Corbetta et al., 2008), ya que las cortezas sensoriales y motoras pueden necesitar ser preactivadas junto con regiones frontoparietales ventrales para reconfigurar el nuevo mapa de estímulo-respuesta (Dosenbach et al., 2008). Las activaciones posteriores (300-500 ms después de la señalización) en la corteza temporo-parietal posterior (LPI / GTS) pueden reflejar la actualización de la memoria de trabajo de las nuevas asignaciones de las características

del color a las asociaciones estímulo-respuesta para seleccionar la respuesta correcta en la próxima tarjeta.

Cabe destacar que no se detectaron activaciones de MEG transitorias significativas en el CCA, como se informó en estudios WCST previos (Monchi et al., 2001; Periañez et al., 2004). Sin embargo, esos estudios utilizaron estímulos de retroalimentación negativa para solicitar un cambio en las reglas, lo que limita el análisis de los procesos puros de cambio de tareas al confundir los aspectos relacionados con las recompensas con los cambios. El CCA a menudo muestra una activación sostenida durante el mantenimiento de los objetivos de la tarea y el control de los ensayos (Braver, 2012; Dosenbach et al., 2006), y tal activación sostenida podría no ser capturada fácilmente por nuestras medidas diferenciales y transitorias de la actividad en la fuente de MEG después de la corrección FDR para comparaciones múltiples. En cualquier caso, la ausencia de CCA para el cambio concuerda con los TR comparables en los ensayos de cambio y tercera repetición, ya que los mayores costes de respuesta (reinicio) en nuestra tarea se encontraron en los primeros ensayos de repetición (es decir, un "coste de repetición" paradójico) (Logan & Schneider, 2006), en condiciones en las que tanto la regla de la tarea como la indicación sensorial cambiaron con respecto al ensayo anterior (Periañez & Barceló, 2009). Las condiciones previas que determinan dicho tipo de conflicto contextual en los primeros ensayos de repetición, y si tales condiciones pueden involucrar al CCA de forma transitoria y proactiva, siguen siendo una pregunta abierta para estudios futuros.

Finalmente, de todas las comparaciones estadísticas que se hicieron para las activaciones de MEG entre el periodo de la señal y la tarjeta, ninguna alcanzó significación más allá de 500 ms tras el inicio de la señal, ni durante el periodo de la tarjeta. Estos efectos nulos es poco probable que sean debidos a la pérdida de potencia estadística tras nuestra corrección conservadora a través del FDR. La falta de efectos de RMf específicos del cambio de tarea en el inicio del estímulo diana se han atribuido a niveles de activación transitoria equivalentes de la corteza prefrontal lateral tanto durante el cambio como durante la repetición la regla ante los ensayos diana (Barber & Carter, 2005; Braver et al., 2003). Será necesaria más investigación para replicar estos efectos nulos durante el control reactivo de la detección de objetivos usando medidas rápidas de activación cerebral y diseños mejorados con condiciones de tareas de alternancia y sin alternancia para controlar las demandas perceptivas y motoras.

Control proactivo jerárquico

La ausencia de un coste de cambio local junto con un coste de reinicio sustancial en los primeros ensayos de repetición es un hallazgo atípico en los estudios de cambio de reglas con señales anticipatorias (Adrover-Roig & Barceló, 2010; Rushworth et al., 2002; van Loy, Liefvooghe, & Vandierendonck, 2010). Por un lado, los estudios de cambios de reglas con señales con tiempos largos entre la señal y la tarjeta han informado de la ausencia de los costes locales (Altmann & Gray, 2008; Logan & Schneider, 2006). En realidad, esto puede verse como un resultado esperado siempre que la reconfiguración del conjunto de tareas se complete rápidamente, mucho antes del inicio del estímulo diana (Meiran, 2000). En tales situaciones, se puede esperar que los costes de cambio se reduzcan a costes residuales e, incluso si estos son a menudo mayores en los ensayos de cambio que en los ensayos de repetición (Altmann, 2007; Elchlepp, Best, Lavric, & Monsell, 2017), a menudo se encuentra un beneficio de cambio paradójico (o 'coste de repetición') en los estudios de cambio de reglas con señales si se usa un intervalo largo entre la señal y el estímulo (Altmann & Gray, 2008; Logan & Schneider, 2006; Wylie & Allport, 2000). De hecho, este coste puede pasar desapercibido cuando el coste del cambio se calcula como promedio de varios ensayos de repetición consecutivos (Adrover-Roig & Barceló, 2010; Periañez & Barceló, 2009).

Se han propuesto varias explicaciones sobre la presencia de costes residuales (Elchlepp et al., 2017), y al menos dos de ellas podrían explicar nuestros resultados de fuertes costes de reinicio en los primeros ensayos repetidos. Una es la reactivación asociativa en el primer ensayo de la regla que estaba en ejecución en el ensayo anterior, esto ocurre en tareas donde compiten más de una regla (Elchlepp et al., 2017). Otra posibilidad es que los ensayos de cambio se procesen como la primera posición serial en una secuencia coherente de ensayos que utilizan el mismo mapeo estímulo-respuesta (es decir, color), que se sabe que da como resultado un coste de repetición en los primeros ensayos de repetición (Logan & Schneider, 2006). En realidad, estas dos explicaciones son mutuamente compatibles, ya que ambas dependen del control secuencial de las asociaciones sensorio-motoras en la jerarquía del control en la memoria de trabajo (Miller & Cohen, 2001). Estas hipótesis post hoc sobre los fuertes costes de reinicio encontrados en los primeros ensayos de repetición requieren una investigación de la dinámica cerebral más exhaustiva utilizando un análisis de ensayo a ensayo.

6

Cap. 6. Estudio 2: Conectividad funcional durante el control proactivo y reactivo en una tarea de cambio basada en el *Wisconsin card-sorting test*

CONTENIDOS DEL CAPÍTULO

Introducción

Métodos

Participantes

Análisis de potencia

Análisis de conectividad y correlaciones

Resultados

Potencia

Conectividad

Correlaciones

Discusión

Conclusiones generales

Introducción

Este capítulo es una continuación del capítulo anterior, el análisis de potencia en las fuentes en tareas de cambio de reglas con señal anticipatoria. Potencia y conectividad no son dos procesos aislados o independientes, pues cuando mejora la calidad de la señal (amplitud-potencia) también mejora la medición de la conectividad (Quiroga, Kraskov, Kreuz, & Grassberger, 2001). Sin embargo, el método de corrección de falsos positivos utilizado en el capítulo anterior era muy restrictivo (FDR), así lo pidieron los revisores de la publicación en la revista *Brain Topography*, y por tanto, creemos que un método aceptado aunque menos agresivo ofrece una visión más general de las regiones anatómicas y podremos dibujar una red frontoparietal más completa, y también más explicativa de la conectividad durante el cambio de reglas.

Artículos recientes defienden que los paradigmas de control cognitivo tanto proactivo como reactivo se asocian con la conectividad en theta de la red frontoparietal (Cooper et al., 2015). Las conclusiones de este estudio fueron globales y no aportaron precisión anatómica puesto que utilizaban electroencefalografía, pero este estudio nos resulta relevante porque confirma el papel de las redes de oscilación theta frontoparietales en el control cognitivo y, lo que es más importante, indica que distintas redes oscilatorias theta antero-posteriores se activan para diferentes tipos de control. Los procesos de control proactivos relacionados con la preparación para el cambio se asociaron con un núcleo centroparietal con fuertes conexiones frontales y posteriores. Esta red se observó en un tiempo temprano, se mostró un potencial evocado asociado con una configuración de umbral de respuesta más alta en previsión de un cambio en la regla de tarea (Karayanidis et al., 2009). Los procesos de control reactivo relacionados con la actualización del conjunto de tareas y el control de la interferencia se asociaron con una red anteroposterior diferente. Esta red fue evidente en el rango de latencia del componente frontocentral N2 que está asociado con la detección y resolución de conflictos, así como el control de la interferencia tanto en el paradigma de alternancia de reglas como en otros paradigmas de interferencia (para una revisión véase Karayanidis & Jamadar, 2014; Folstein & Van Petten, 2008). Estos hallazgos sugieren que los procesos efectivos de control cognitivo transitorio, importantes para las interacciones flexibles con nuestro entorno, están íntimamente relacionados con las

redes oscilatorias theta transitorias. Otros estudios han encontrado que los procesos de mantenimiento y manejo de la información en memoria de trabajo están relacionados sobre todo con la actividad frontoparietal en theta (Jensen & Tesche, 2002; Neuper & Klimesch, 2006; Onton, Delorme, & Makeig, 2005; Raghavachari et al., 2006). A pesar de que los estudios precedentes no miden lo mismo pues se basan en el análisis de potenciales evocados, no obstante nos resultan de interés para marcar la hipótesis inicial de que las activaciones de MEG del control cognitivo estarán asociadas a la banda de frecuencia theta. Además, con la técnica MEG empleada en este estudio podremos ofrecer una mayor especificidad anatómico de las redes neurales implicadas.

Existe un estudio previo realizado con MEG por Simpson y colaboradores (Simpson et al., 2011) que coincide con los anteriores (Jensen & Tesche, 2002; Neuper & Klimesch, 2006; Onton et al., 2005; Raghavachari et al., 2006), en el cual la secuencia de activación tras la señal de cambio ocurre de manera muy rápida, entre las áreas visuales a parietales y frontales durante los primeros 110 ms tras la señal. El estudio de potencia realizado por estos autores también indica cambios muy tempranos tras la señal anticipatoria, por lo que esperamos encontrar en un análisis de conectividad una activación rápida y temprana, lo que nos lleva a seleccionar una ventana temporal de 0 a 300 ms tanto tras la presentación de la señal como del estímulo diana.

Otro trabajo relevante para informar nuestro análisis de conectividad es el realizado por Hakun y colaboradores (Hakun, Zhu, Johnson, & Gold, 2015), donde los autores comparan la conectividad en tareas de cambio de reglas entre jóvenes y ancianos, y sus resultados son favorables a la teoría compensatoria. Aunque nosotros no nos planteamos la comparación entre jóvenes y ancianos en esta tesis, el análisis de jóvenes puede servirnos de punto de partida para un estudio en ancianos. Se trata de un estudio con RMf, en el cual los jóvenes mostraron diferencias en la conectividad entre la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y otras regiones tales como la unión temporo-occipital, la corteza occipital lateral, la corteza occipital dorsal lateral y el polo temporal derecho. Este trabajo aborda el estudio de la conectividad desde la CPFDL y la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) con el resto de regiones, pero sobre todo se centra en el análisis de la corteza prefrontal. Sin embargo, tal y como hemos visto en capítulos anteriores, una comprensión cabal de los procesos de cambio de reglas exige examinar también áreas corticales de asociación posteriores. Por esta razón, creemos

interesante y necesario un estudio extenso y ampliamente distribuido de la conectividad cortical tal como se plantea en esta tesis.

El objetivo del estudio de conectividad es, por un lado, dar soporte a la hipótesis fundamental de este trabajo, a saber, si el control ejecutivo prefrontal puede ponerse en marcha de forma proactiva durante el procesamiento de la señal anticipatoria (Braver, 2012; Braver & Barch, 2002), diferenciándolo funcionalmente del procesamiento reactivo de los estímulos diana, es decir, de las tarjetas WCST (Petersen & Posner, 2012). Además, queremos aportar conocimiento sobre la conectividad funcional entre las regiones implicadas en distintos procesos de control cognitivo. En línea con nuestro estudio anterior y la literatura revisada, esperamos encontrar en el control proactivo en relación con el cambio un nodo centroparietal con fuertes conexiones frontales y posteriores, y una red anterioposterior para los procesos de control reactivo relacionados con la actualización de la regla (Cooper et al., 2015). Pretendemos, además, poder dar especificidad anatómica a estos núcleos gracias a la técnica de MEG y a la tarea de cambio de reglas con señal anticipatoria descrita en los capítulos anteriores.

Métodos

Participantes

En este estudio participaron dieciocho jóvenes de una media de edad de 26.7 ± 4.3 años de un rango entre 21-36 años, 11 de estos participantes fueron mujeres. Fueron reclutados en el Centro de Teconología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid. Todos los participantes eran graduados o estudiantes de postgrado en esta universidad. Todos ellos tenían visión normal o corregida. Fueron razones de exclusión de la muestra: tener antecedentes médicos de enfermedad neurológica o psiquiátrica, tener daño cerebral adquirido, personas con consumo de sustancias psicotrópicas (excluyendo la nicotina, las metilxantinas, el azúcar o el alcohol de consumo ocasional nunca en el día de las pruebas), personas con problemas de aprendizaje u otras condiciones clínicas como trastornos emocionales, depresión o ansiedad, que pudieran interferir con las pruebas.

Análisis de Potencia

Se utilizó el software SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) para calcular las comparaciones de pruebas t pareadas sobre la intensidad media tanto para la señal anticipatoria como para la tarjeta en las siguientes condiciones: cambio vs. distractor, cambio vs. repetición, distractor vs. estándar y repetición vs. estándar. En estos contrastes sólo se consideraron como repetición la tercera repetición y como estándar el tercer ensayo de sonido de repetición. Para proteger el análisis de las activaciones espontáneas que pudieran aparecer como falsos positivos, se utilizó un enfoque de doble umbral mediante la combinación de un umbral basado en vóxel con un tamaño mínimo de agrupamiento (*cluster*) (Stelzel, Basten, & Fiebach, 2011). Las diferencias de potencia media se consideraron estadísticamente significativas para p-valores inferiores a 0.01 y con un tamaño de vóxel en grupo y contiguos de $K = 100$ (ver Figura 13 y Tabla 4). Este criterio fue elegido sobre la base de simulaciones de Monte Carlo, dado nuestro volumen cerebral y un umbral de altura de vóxel individual de $T > 3.5$ ($p < 0.01$, sin corregir), para una tasa de falsos positivos de 5%. En aquellos grupos que mostraron diferencias significativas pero dentro del mínimo de 100 vóxeles contiguos había más de una región, se tuvieron en cuenta las regiones que como mínimo mostraban diferencias en 50 vóxeles contiguos. La región funcional y el área de Brodmann (BA) fue identificada con la herramienta xjview (<http://www.alivelearn.net/xjview8>) utilizando la plantilla de espacio MNI.

Análisis de conectividad y correlaciones

Dada la naturaleza oscilatoria de las señales electromagnéticas cerebrales, la conectividad funcional ha sido calculada mediante la aplicación de un método de sincronización de fase, *Phase Locking Value (PLV)* (Mormann, Lehnertz, David, & Elger, 2000). Antes de calcular el PLV es necesario filtrar las señales en bandas de frecuencia. A continuación se obtiene la fase instantánea de las señales mediante la transformada de Hilbert. El PLV entre dos señales se define como el promedio sobre el círculo unidad de la diferencia entre la fase instantánea de las señales. Este modo de promediar permite cuantificar lo bien acotadas que se distribuyen las fases. Cuando las diferencias entre fases se distribuyen uniformemente a lo largo del círculo el valor de PLV es cercano a cero e indica que las señales no están sincronizadas. Por el contrario, cuando la diferencia de fase permanece en un intervalo bien acotado, el PLV toma un valor mayor que cero, siendo uno el máximo valor posible que se obtendrá en el caso de que la diferencia de fase entre dos señales sea constante en todo momento (para más información sobre el cálculo PLV empleado aquí, ver (Niso et al., 2013)). Tras el cálculo de PLV para todos los posibles pares de regiones en todas las condiciones, se realiza una serie de t-tests pareados entre las distintas condiciones. Si el valor de esta p es menor que 0.01 se considera que existe una diferencia significativa en la conectividad de estas condiciones entre esas regiones.

Seleccionamos aleatoriamente 20 ensayos de cada sujeto por condición. Dos sujetos no fueron considerados para el análisis de conectividad funcional, ya que no alcanzaron un mínimo de 20 ensayos libres de artefactos. Se estimó el PLV entre pares de fuentes, tomando solo en consideración aquellas regiones que se activaron significativamente en el análisis de potencia (Tabla 4).

Para el análisis de PLV, los ensayos se filtraron con un paso de banda en la frecuencia theta [4-8 Hz] utilizando un filtro de respuesta de impulso finito de orden igual a 200. Luego se aplicó la transformada de Hilbert para obtener la serie temporal de

fase theta, y se segmentó en el fragmento de 0-300 ms para eliminar los efectos de borde, causados por el filtrado de paso de banda o la transformación de Hilbert. Los 20 fragmentos se concatenaron, y el PLV para cada par de fuentes se estimó como la diferencia promediada de la serie de tiempo de fase concatenada.

La comparación estadística del PLV entre las condiciones se evaluó mediante una prueba t pareada. Los valores p se corrigieron para comparaciones múltiples utilizando un enfoque no paramétrico basado en $N = 5000$ permutaciones (Nichols & Holmes, 2003). Se consideró como significativos los valores de p corregidos inferiores a 0.01. Las conexiones funcionales que revelaron diferencias significativas entre las condiciones se utilizaron para el análisis de correlaciones. Las correlaciones lineales de Pearson se calcularon entre la diferencia de PLV entre las condiciones, los costes de comportamiento (costes mixtos y de reinicio) y las puntuaciones en los test neuropsicológicos relacionados con el control cognitivo (dígitos directos e inversos, test Stroop PC' y TMT A:B). La significación estadística en los análisis de correlación se estableció para valores de p inferiores a 0.05, aunque también se informaron tendencias de asociación (con un valor de $p < 0.1$).

Resultados

Potencia

La Figura 13 y la Tabla 4 muestran las diferencias significativas de la media de la intensidad de la señal MEG en respuesta a las tarjetas, a las señales auditivas anticipatorias y a los distractores en las condiciones de alternancia de reglas y de una sola regla, respectivamente. Las diferencias de potencia media se consideraron estadísticamente significativas para p-valores inferiores a 0.01 y con un tamaño mínimo de vóxel de $K = 100$ contiguos.

Periodo de la señal anticipatoria

Las activaciones MEG diferenciales relacionadas con las tareas se observaron tempranamente, de 0-100 ms tras la señal, con intensidades de señal MEG significativamente mayores para señales de cambio en comparación con los tonos distractores en la tarea de no alternancia en el giro Heschl derecho, ínsula derecha, precúneo derecho y lóbulo parietal inferior bilateral. Otras diferencias significativas posteriores revelaron una mayor activación de MEG para las señales de repetición con respecto a los distractores estándar en la circunvolución de Heschl derecha y el lóbulo parietal superior izquierdo (Figura 13).

También se observaron diferencias significativas de MEG desde 100 a 300 ms tras la señal. En la ventana de tiempo de 100 a 200 ms, se observaron intensidades de señal de MEG significativamente mayores en respuesta a señales de cambio en comparación con señales repetidas en el lóbulo frontal inferior, la ínsula y la circunvolución temporal superior, las tres regiones se activaron significativamente de forma bilateral, así como en la circunvolución temporal media del hemisferio derecho. La misma comparación arrojó diferencias significativas posteriores en la intensidad de la señal de MEG, en una ventana de tiempo de 200-300 ms, se activo significativamente la corteza cingulada anterior, así como en la corteza cingulada media izquierda, la región hipocampal derecha y la circunvolución supramarginal derecha (Figura 13). No se observaron diferencias en la actividad de la señal de MEG entre las señales de cambio y los distractores en ventanas de latencia posteriores.

Periodo del estímulo diana (tarjeta WCST)

Para el período del estímulo diana, es decir, la tarjeta a clasificar en nuestra tarea, se examinaron las mismas condiciones de tarea y ventanas de tiempo que para el período de la señal anticipatoria. Sin embargo, solo una comparación estadística sobrevivió al umbral de significación ($p < .01$, con un número mínimo de agrupamiento de $K > 100$ vóxel). Se observó una activación de MEG significativamente mayor en la circunvolución frontal media izquierda para repetir que en las condiciones de la tarea estándar de 300-400 ms tras la presentación del estímulo diana (Tabla 4, Figura 13).

Nombre de la región	Coordenada MNI	Tamaño de la agrupación / (valor de <i>p</i> para el pico máximo)
---------------------	----------------	---

PERIODO DE LA SEÑAL

0-100 ms tras la señal:

Sonido de cambio > Sonido distractor infrecuente

Heschl (D HEL / BA 41)	56, -21, 8	708 (0,00010)
Ínsula anterior (DINS_a / BA 48)	40, 8, 4	77 (0,00039)
Lóbulo Parietal Inferior (I LPI / BA 39)	-41, -67, 48	1816 (0,00004)
Lóbulo Parietal Inferior (D LPI / BA 40)	44, -51, 56	73 (0,00003)
Precúneo (D PCN / BA 7)	10, -51, 54	619 (0,00003)

Sonido de repetición > Sonido distractor estándar

Heschl (D HEL / BA 42)	62, -17, 10	286 (0,00014)
Lobulo parietal superior (I LPS / BA 40)	-51, -43, 56	83 (0,00014)

100-200 ms tras la señal :

Sonido de cambio > Sonido de repetición

Lobulo Frontal Inferior (I LFI / BA 47)	-37, 24, 4	95 (0,00029)
Lobulo Frontal Inferior (D LFI / BA 44)	50, 12, 16	103 (0,00018)
Ínsula posterior (D INS_p / BA 48)	42, -23, 14	522 (0,00043)
Ínsula anterior (IINS_a / BA 48)	-33, 8, 12	323 (0,00002)
Giro Temporal Medial (D GTM / BA 21)	66, -43, 2	209 (0,00033)
Giro Recto (D GR / BA 11)	4, 22, -25	167 (0,00016)
Giro Temporal Superior (I GTS / BA 21)	-45, -3, -7	110 (0,00096)
Giro Temporal Superior (D GTS / BA 22)	60, -29, 12	519 (0,00016)

200-300 ms tras la señal :

Sonido de cambio > Sonido de repetición

Corteza Cingulada Anterior (I CCA / BA 32)	-3, 32, -5	51 (0,00109)
Corteza Cingulada Anterior (D CCA / BA 32)	6, 32, -5	93 (0,00127)
Giro Cingulado (I GC / BA 24)	-9, 0, 42	201 (0,00005)
Giro Supramarginal (D GSM / BA 40)	52, -43, 36	224 (0,00011)

PERIODO DE LA TARJETA

300-400 ms después de la tarjeta:

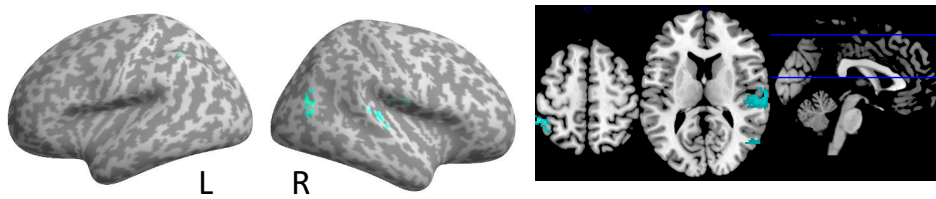
Sonido de repetición > Sonido distractor estándar

Giro Frontal Medial (I GFM / BA 6)	-29, 12, 62	115 (0,00097)
------------------------------------	-------------	---------------

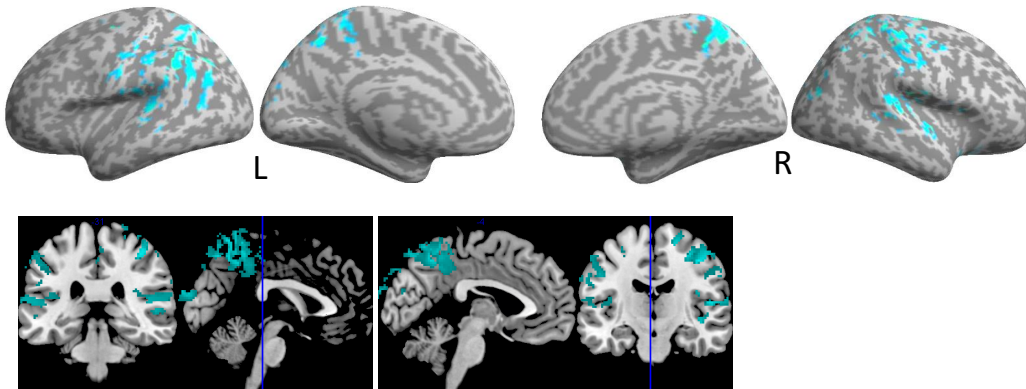
Tabla 4. Regiones de interés (RI) que muestran diferencias significativas en la amplitud de la señal MEG para los contrastes relevantes (cambio vs. distractor infrecuente, cambio vs. repetición, distractor infrecuente vs. a sonido estándar y repetición vs sonido estándar) en los periodos de la señal y del estímulo. Las columnas muestran las RI definidas según la región funcional y las áreas de Brodmann, las coordenadas MNI, el tamaño de la agrupación de vóxel y los valores p para el pico máximo de la agrupación.

PERIODO DE LA SEÑAL ANTICIPATORIA

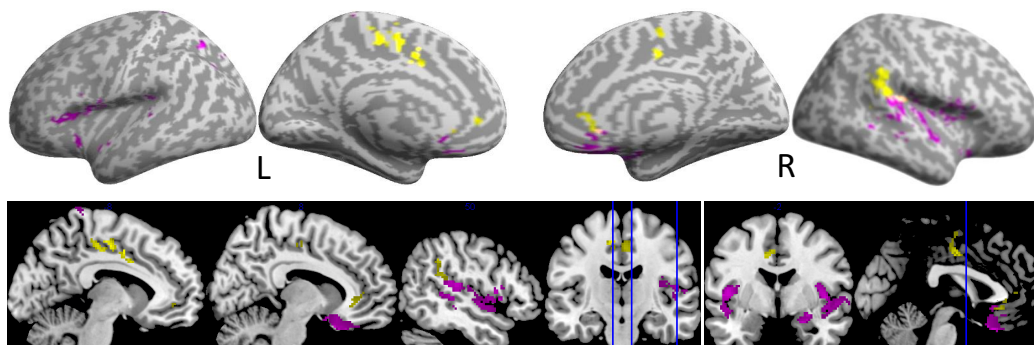
a. *Sonido de repetición* > *Sonido distractor estándar*: D HEL, I LPS



b. *Sonido de cambio* > *Sonido distractor infrecuente*: R HEL, D aINS, I LPI, I LPI, D PCN

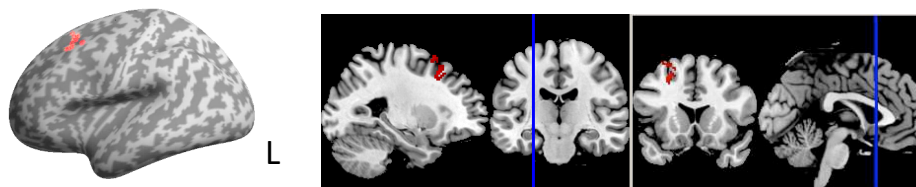


c. *Sonido de cambio* > *Sonido de repetición*: 100-200 ms: I LFI, R LFI / BA 44, D pINS, I aINS, D GTM, D GR, I D GTS. 200-300ms: I D CCA, I GC, D GSM



PERIODO DE LA TARJETA

d. *Sonido de repetición* > *Sonido distractor estándar*: I GFM



■ 0-100 ms ■ 100-200 ms ■ 200-300 ms ■ 300-400 ms

Figura 13. La figura muestra las diferencias en la activación entre las condiciones de la tarea en el período de la señal y de la tarjeta en el intervalo de tiempo entre 300-400 ms. Sobre el fondo negro las agrupaciones de diferencias se superponen en las imágenes de corte coronal y sagital de una plantilla MNI T1. Los grupos de diferencias fueron significativos a un valor de $p < 0.01$ y con un tamaño de agrupamiento mínimo de 100 vóxeles.

Conectividad Funcional

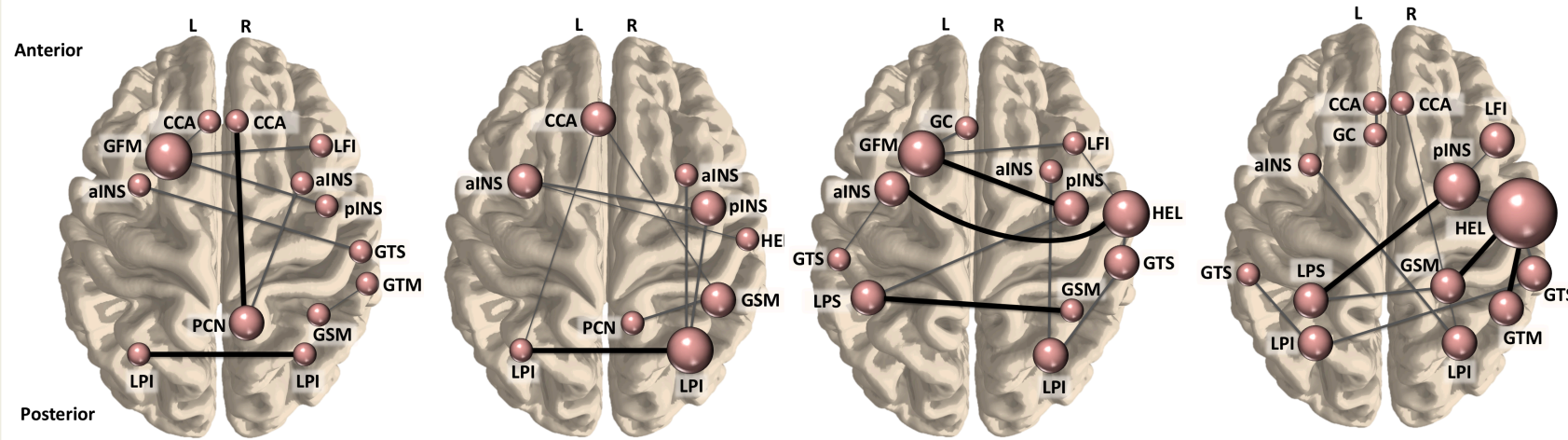
Se compararon las cuatro condiciones en el periodo de la señal anticipatoria y de la tarjeta. Los resultados del análisis PLV para la banda de frecuencia theta con $p < 0.01$ revelaron cambios significativos de sincronización en fase en el periodo de la señal para: (1) La comparación de repetición vs estándar en el lóbulo parietal inferior derecho con el precúneo derecho (D LPI – I LPI) y precúneo derecho con corteza cingulada anterior derecha (D PCN – D CCA), (2) La comparación de cambio vs repetición en el lóbulo parietal inferior derecho con izquierdo (D LPI – I LPI), (3) en la condición de distractor vs estándar en el giro frontal medial izquierdo con la ínsula derecha (I GFM – D INS_p), el giro superior medio derecho con el lóbulo parietal superior izquierdo (D GSM – I LPS) y la ínsula anterior izquierda con Helchs del hemisferio derecho (I INS_a – D HEL), (4) En la condición de cambio vs distractor en el lóbulo parietal superior izquierdo y la ínsula posterior derecha (I LPS – D INS_p), en el giro temporal medio derecho y Helchs derecho (D GTM – D HEL) y Helchs derecho con el giro supramarginal (D HEL – D GSM).

En el periodo de la tarjeta se obtuvieron resultados significativos de sincronización para: (1) La condición de repetición vs estándar en la ínsula anterior izquierda con el giro recto derecho (I INS_a – D GR), (2) en la condición de cambio vs repetición no se obtuvieron resultados de PLV significativos para $p < 0,01$ (3) en la comparación distractor vs estándar encontramos sincronía entre la ínsula anterior izquierda y el giro recto derecho (I INS_a – D GR), (4) Para la condición de cambio vs distractor se encontró sincronía entre el precúneo derecho y la ínsula posterior derecha (D PCN – D INS_p) (Ver la Tabla 5 y la Figura 14).

Comparación	Regiones	PLV: media (y desviación estándar)	Valor de p
Repetición vs estándar	Lóbulo parietal inferior derecho e izquierdo	Repetición: 0,21 (0,07) Estándar: 0,12 (0,07)	0,0017
	Precúneo derecho y corteza cingulada anterior derecha	Repetición: 0,24 (0,11) Estándar: 0,14 (0,13)	0,0079
Cambio vs repetición	Lóbulo parietal inferior derecho e izquierdo	Cambio: 0,12 (0,07) Repetición: 0,21 (0,07)	0,0003
Distractor vs estándar	Giro frontal medial izquierdo e Ínsula posterior derecha	Distractor: 0,16 (0,08) Estándar: 0,09 (0,06)	0,0016
	Giro supramarginal derecho y lóbulo parietal superior izquierdo	Distractor: 0,18 (0,06) Estándar: 0,12 (0,05)	0,0083
	Ínsula anterior izquierda y Helchs derecho	Distractor: 0,21 (0,09) Estándar: 0,13 (0,07)	0,0085
Cambio vs distractor	Lóbulo parietal superior izquierdo e ínsula posterior derecha	Cambio: 0,18 (0,09) Distractor: 0,12 (0,06)	0,0058
	Giro temporal medial derecho y Helchs derecho	Cambio: 0,27 (0,11) Distractor: 0,39 (0,11)	0,0002
	Helchs derecho y Giro supramarginal derecho	Cambio: 0,16 (0,10) Distractor: 0,24 (0,07)	0,0098
Repetición vs estándar	Ínsula anterior izquierda y giro recto derecho	Repetición: 0,31 (0,14) Estándar: 0,46 (0,17)	0,0001
Cambio vs repetición	--	--	ns
Distractor vs estándar	Ínsula anterior izquierda y giro recto derecho	Distractor: 0,39 (0,16) Estándar: 0,46 (0,17)	0,0058
Cambio vs distractor	Precúneo derecho e ínsula posterior derecha	Cambio: 0,28 (0,11) Distractor: 0,22 (0,09)	0,0090

Tabla 5. Resultados de PLV con $p < 0,01$ en la banda de frecuencia theta para todas las comparaciones en el periodo de la señal y de la tarjeta. Por encima de la línea periodo de la señal, por debajo periodo de la tarjeta.

A. Periodo de la señal



B. Periodo de la tarjeta

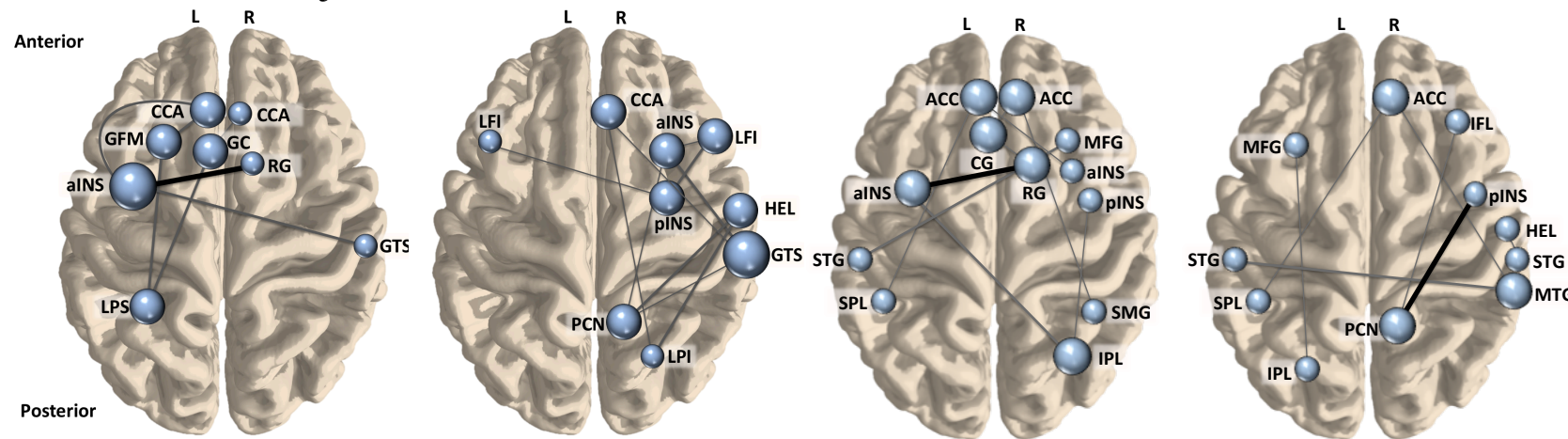


Figura 14. Análisis de conectividad con PLV sobre las regiones de interés significativas en el estudio de potencia (corregido con permutaciones). Arriba y en rosa los resultados del periodo de la señal, abajo en azul los correspondientes al periodo del estímulo, de la tarjeta. El color y la intensidad de la línea que une dos regiones indica la significancia (las líneas gruesas negras son conexiones significativas $p < 0,01$, las líneas delgadas grises son conexiones significativas $p < 0,05$) el tamaño del nodo hace referencia al número de regiones con las que establece conexión (a mayor tamaño más conexiones tiene con otras regiones). Las columnas indican la comparación realizada.

repetición vs. estándar cambio vs. repetición distractor vs. estándar cambio vs. distractor

Correlaciones

Finalmente, realizamos un análisis de correlación entre los datos neuropsicológicos y conductuales (coste de reinicio y mixto; ver resultados en el capítulo 4), y los resultados de la conectividad funcional. Los resultados para la banda theta en el periodo de la tarjeta fueron que la conectividad entre el precúneo (D) y la ínsula posterior (D) en el cambio en comparación con el distractor, mostraba una tendencia de correlación con el coste mixto $R: 0.4695$ $p= 0.0665$ (marginamente significativo). En el periodo de la señal anticipatoria el lóbulo parietal superior (I) y la ínsula posterior (D) correlacionaba con la puntuación de interferencia PC' del test Stroop $R: 0.6112$ $p= 0.0119$ y Heschl (D) y el giro temporal medial (D) correlacionó con dígitos directos $R: 0.5191$ $p= 0.0393$. Finalmente, la conectividad de Heschl (D) y el giro supramarginal (D) correlacionó marginamente con el coste de reinicio $R: -0.4418$ $p= 0.0866$ (ver Figuras 15 y 16).

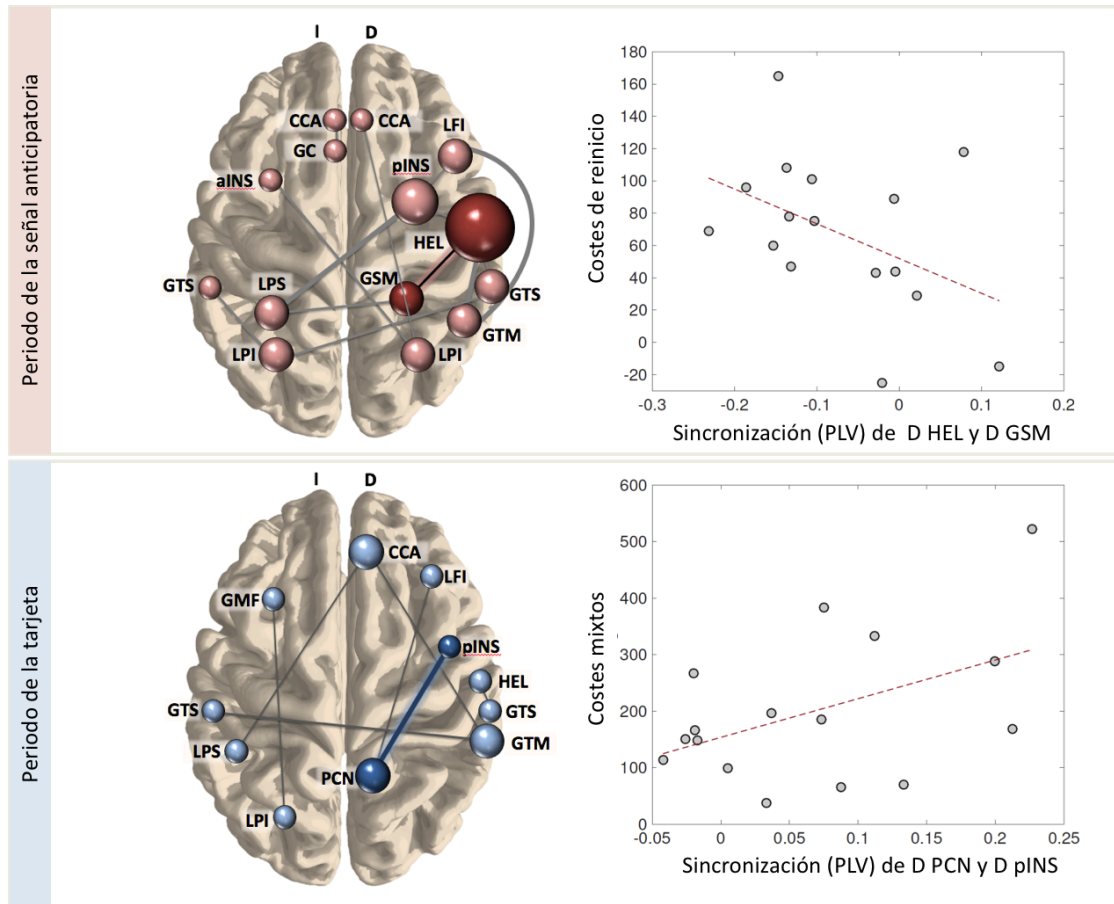


Figura 15. Resultados de correlaciones entre los enlaces de conectividad y los costes conductuales en la tarea. El color intenso en las esferas sobre la imagen del cerebro indica la conexión a la que hace referencia la correlación. Arriba la conexión entre D HEL y D GSM correlaciona marginalmente con los costes de reinicio $R: -0.4418$ $p= 0.0866$ en el periodo de la señal. Abajo la conectividad entre D PCN y D INS_p correlaciona marginalmente con los costes mixtos $R: 0.4695$ $p= 0.0665$.

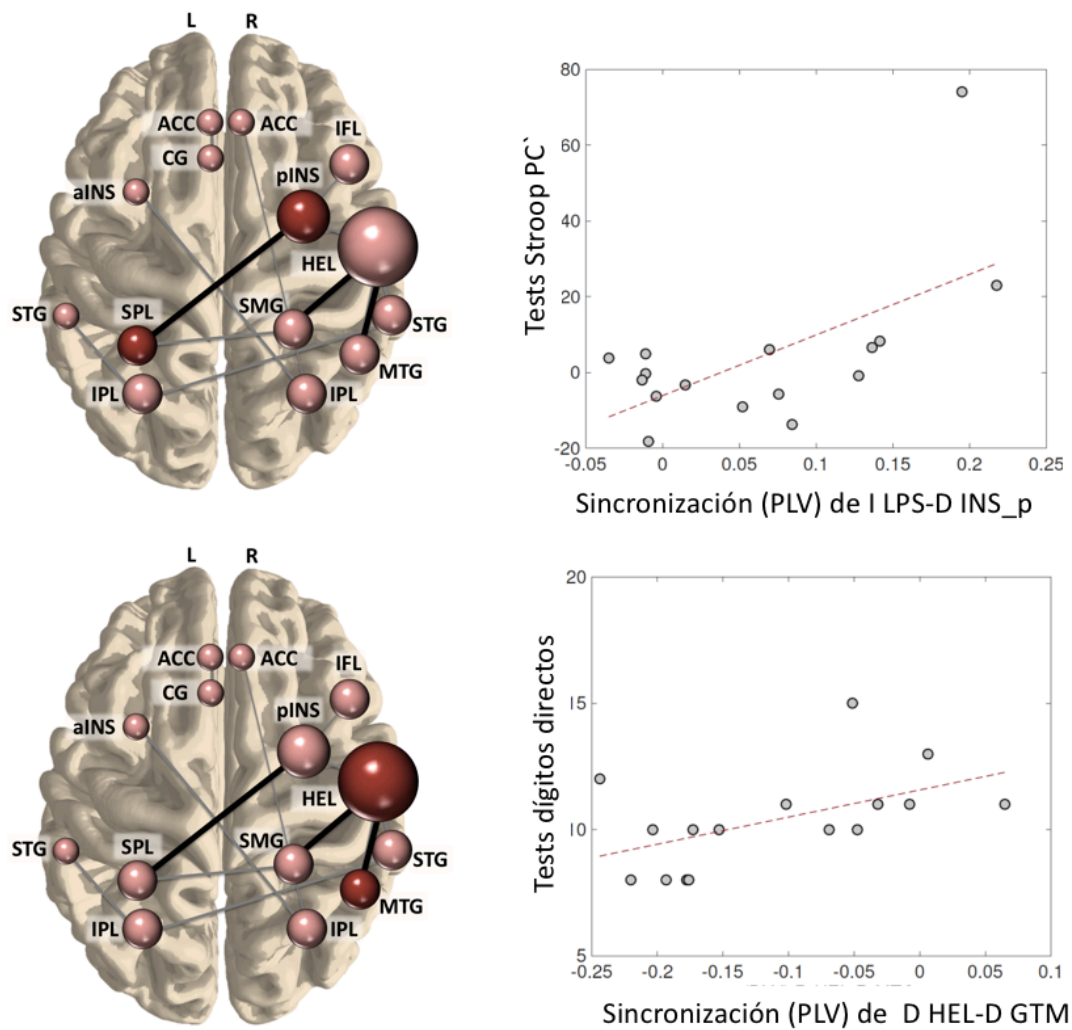


Figura 16. Correlaciones significativas entre conectividad (theta) y resultados conductuales en las pruebas neuropsicológicas. Arriba I LPS y D INS_p con Stroop $R: 0.6112$ $p\text{val}: 0.0119$. Abajo D HEL y D GTM correlacionó con dígitos directos $R: 0.5191$ $p\text{val}: 0.0393$. Ambas correlaciones se observaron durante el periodo de la señal anticipatoria y para la comparación de cambio vs distractor.

Discusión

Los resultados del estudio de conectividad en la banda de frecuencia theta (Cooper et al., 2015) apoyan, en línea con los resultados del capítulo anterior, la hipótesis de que el control ejecutivo prefrontal puede ponerse en marcha de forma proactiva durante el procesamiento de la señal anticipatoria (Braver, 2012; Braver & Barch, 2002). El análisis de conectividad aporta información sobre el trabajo sincronizado entre regiones para los diferentes procesos de control vinculados a la tarea, así el control proactivo, relacionado con la preparación para el cambio, se asocia a la coordinación en sincronía de los lóbulos parietales inferiores entre hemisferios, con una conexión antero-posterior formada por el precúneo y la corteza cingulada anterior (derechas) y el lóbulo parietal superior izquierdo con la ínsula posterior derecha. Además, las regiones sensoriales auditivas se muestran como moduladoras fundamentales del control específico para el cambio de regla, en concreto la sincronía entre Heschl con el giro supramarginal y Heschl con el giro temporal medial, en el hemisferio derecho. Las conexiones más rostrales en el período de la señal estuvieron relacionadas con el mantenimiento de la tarea y son conexiones cruzadas entre hemisferios: ínsula posterior derecha con giro frontal medial izquierdo y Heschl derecha con ínsula anterior izquierda. En el control reactivo aparece una conexión significativa entre la ínsula anterior izquierda y giro recto derecho (red cíngulo opercular) en el mantenimiento de la regla y como específico del cambio apareció sincronía entre precúneo derecho e ínsula posterior derecha. Los procesos de control reactivo relacionados con la actualización del conjunto de tareas y el control de la interferencia se asociaron con una red anteroposterior concretamente formada por precúneo derecho e ínsula posterior derecha como la descrita por Karayanidis y colaboradores (2009) (Karayanidis et al., 2009).

Antes de pasar a discutir los resultados de PLV para cada condición y región anatómica, es importante establecer una correspondencia entre las regiones de interés que resultaron significativas tras una corrección FDR más conservadora (primer estudio) y la corrección por agrupamiento realizada para el presente estudio de conectividad funcional (ver Tabla 6).

A pesar de las diferencias que puedan existir en la denominación debidas a la diferencias de atlas anatómicos utilizados, 7 de las 10 regiones que sobrevivieron como significativas tras la corrección FDR tienen correspondencia inequívoca con las encontradas tras la corrección por agrupamiento. Quedan otras tres regiones que requieren de un análisis más pormenorizado a saber: el Giro precentral (D preC), el Surco calcarino (D CAL), y el Surco postcentral (D PostC); estas son regiones fundamentalmente sensitivas y motoras primarias como se discutieron en el capítulo anterior. El surco calcarino tiene una alta correspondencia anatómica y funcional con la región de Helch, además de la proximidad anatómica entre estas regiones, ambas desempeñan un papel relevante en el procesamiento de la información sensorial utilizada en la tarea de este estudio, que fue tanto de tipo auditivo (para las señales anticipatorias) como de tipo visual (para los estímulos diana). Así mismo, los surcos pre y post centrales han podido ser interpretados con el atlas de xjview como regiones parietales superiores (ver Figura 17).

Una vez establecida la correspondencia entre las dos diferentes metodologías para la inferencia estadística, pasamos a discutir cuál es el papel de las regiones encontradas de acuerdo a la información que aporta el análisis de conectividad.

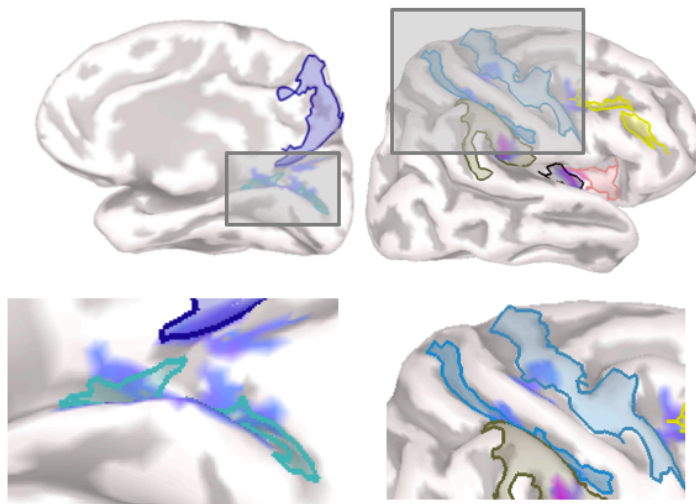


Figura 17. Activaciones encontradas en la región calcarina y en el surco pre y post central según el atlas de Destrieux, la region esta sombreada, debajo de ella se ve la activación específica que se encontró tras el análisis con FDR.

Áreas que mostraron incremento de actividad MEG tras la corrección FDR	Áreas que mostraron incremento de actividad MEG tras la corrección por agrupamiento
Ínsula anterior (DINS_a)	Ínsula anterior (DINS_a)
Ínsula posterior (D INS_p)	Ínsula posterior (D INS_p)
Giro frontal inferior (D GFI)	Lobulo Frontal Inferior (D LFI)
Giro Supramarginal (D GSM)	Giro Supramarginal (D GSM)
Precúneo (D PCN)	Precúneo (D PCN)
Lóbulo parietal inferior (I LPI)	Lobulo Parietal Inferior (D LPI)
Giro temporal superior (I TSG)	Giro Temporal Superior (I GTS)
Giro precentral (D preC)	Corteza Cingulada Anterior (I CCA)
Surco calcarino (D CAL)	Corteza Cingulada Anterior (D CCA)
Surco postcentral (D PostC)	Lobulo Parietal Inferior (I LPI)
	Giro Cingulado (I GC)
	Giro Temporal Medial (D GTM)
	Giro Recto (D GR)
	Lobulo parietal superior (I LPS)
	Giro Temporal Superior (D GTS)
	Heschl (D HEL)
	Lobulo Frontal Inferior (I LFI)

Tabla 6. Comparación de los resultados de potencia con la corrección FDR (áreas de interés según atlas Destrieux) a la izquierda, con la corrección por tamaño de la agrupación (K=100) a la derecha (áreas de interés según la herramienta de visualización xjview). En la parte superior las 7 regiones coincidentes, en la parte inferior las regiones sin una correspondencia clara.

Los resultados del análisis PLV para la banda de frecuencia theta revelaron diferencias significativas en el periodo de la señal para (1) La comparación de repetición vs estándar en el lóbulo parietal inferior derecho con el precúneo derecho (D LPI – I LPI), y del precúneo derecho con corteza cingulada anterior derecha (D PCN – D CCA), (2) La comparación de cambio vs repetición en el lóbulo parietal inferior derecho con izquierdo (D LPI – I LPI), (3) en la condición de distractor vs estándar en el giro frontal medial izquierdo con la ínsula derecha (I GFM – D INS_p), el giro superior medio derecho con el lóbulo parietal superior izquierdo (D GSM – I LPS), y la ínsula anterior izquierda con Helchs del hemisferio derecho (I INS_a – D HEL), (4) En la condición de cambio vs distractor en el lóbulo parietal superior izquierdo y la ínsula posterior derecha (I LPS – D INS_p), en el giro temporal medio derecho y Helchs derecho (D GTM – D HEL) y Helchs derecho con el giro supramarginal (D HEL – D GSM).

En el periodo de la tarjeta se obtuvieron resultados significativos de sincronización para: (1) La condición de repetición vs estándar en la ínsula anterior izquierda con el giro recto derecho (I INS_a – D GR); (2) en la condición de cambio vs repetición no se obtuvieron resultados de PLV significativos; (3) en la comparación distractor vs estándar encontramos sincronía entre la ínsula anterior izquierda y el giro recto derecho (I INS_a – D GR); (4) Para el contraste entre cambio vs distractor se encontró sincronía entre el precúneo derecho y la ínsula posterior derecha (D PCN – D INS_p) (Ver la Tabla 5 y la Figura 14).

Las primeras activaciones diferenciales de MEG entre la señal de cambio y los tonos distractores (<100 ms después del comienzo de la señal) mostraron activación temprana de las cortezas auditivas primaria y secundaria (Heschl, BA 41, 42) para el cambio cognitivo más exigente. Como los tonos para el cambio y para los distractores fueron físicamente idénticos e igualmente infrecuentes, estos factores no pueden explicar estos efectos iniciales por si solos. En cambio, los aspectos relacionados con tareas tales como el mantenimiento de la memoria de trabajo podrían explicar este efecto. Se observan modulaciones relacionadas con tareas similares de las respuestas hemodinámicas de las cortezas auditivas cuando se atiende a estímulos auditivos (Jäncke, Mirzazade, & Joni Shah, 1999). Se ha demostrado una entrada moduladora

muy temprana de cortezas visuales a prefrontales en estudios electrofisiológicos de pacientes con daño prefrontal (Barcelo et al., 2000). Este hallazgo supone un apoyo más a la hipótesis de que existe una entrada prefrontal temprana sostenida y moduladora sobre las cortezas sensoriales (Stelzel et al., 2011). Al respecto, nuestro análisis de conectividad revela que Heschl se sincroniza con diferentes regiones dependiendo de la demanda de la tarea, para el mantenimiento de la tarea Heschl (D) muestra sincronización en fase con la ínsula anterior (I) un nodo relevante de la red cíngulo opercular. Pero cuando se trata de cambiar la regla, Heschl se convierte en un nodo muy importante, el que más sincronizado está con otras regiones dentro de su red, y entre las regiones con las que se comunica, dos tuvieron resultados significativos ($p < 0.01$), para giro supramarginal y giro temporal medial. El aumento de la activación del giro temporal medial (D) (BA 21) se observó en periodos más tardíos, después de los 200 ms tras la señal auditiva en las situaciones de cambio; lo cual podría reflejar la propagación de activación de las cortezas de asociación auditiva primaria a secundaria en un orden superior (p. ej., semántica) para la categorización de aquellos sonidos que son más relevantes para dirigir el comportamiento al objetivo de la tarea (Achiron, et al., 2013). La conectividad proactiva entre Heschl y el giro temporal medial representa una conexión relevante en las tareas de control cognitivo ya que correlacionó con el desempeño en la tarea de dígitos directos, una de las medidas más utilizadas para evaluar la memoria de trabajo. Es decir, existe una relación directa entre la sincronía en fase de Heschl y el giro temporal medio en el hemisferio derecho durante la presentación de la señal anticipatoria y la capacidad de memoria de trabajo medida con el test de dígitos. Así mismo el aumento de sincronía de Heschl (D) y el giro supramarginal (D) mostró tendencia a la correlación directa con los costes de reinicio.

Además de las cortezas auditivas, otras regiones corticales posteriores se activaron diferencialmente muy temprano en respuesta a las señales de la tarea: el precúneo derecho, el lóbulo parietal superior derecho y los lóbulos parietales inferiores bilateralmente (ver Tabla 4 y Figura 13). Como se discutió en el capítulo anterior este hallazgo concuerda con la evidencia de los estudios que informaron actividad de RMf aumentada en la corteza parietal posterior durante la alternancia de reglas (Barber & Carter, 2005; Braver et al., 2003; Konishi et al., 1998; Nagahama et al., 1999; Rushworth, Ellison, & Walsh, 2001). El estudio de conectividad también ha revelado que la corteza parietal tiene un papel fundamental en las tareas de cambio de reglas,

sobre todo en el periodo de la señal anticipatoria. Hemos visto significancia en la conectividad de los ensayos de repetición frente a los estándar entre el lóbulo parietal inferior derecho e izquierdo y del precúneo derecho con la corteza cingulada anterior. La conectividad entre el lóbulo parietal inferior derecho e izquierdo también es significativa cuando se trata de cambiar la regla frente a repetirla. Por último, el lóbulo parietal superior izquierdo mostró conectividad significativa con la ínsula posterior derecha cuando se requiere cambiar frente al oír el estímulo distractor. En el periodo de la tarjeta, vemos en general un menor papel de los lóbulos parietales pero hay una conexión significativa entre el precúneo derecho y la ínsula posterior derecha cuando el sonido está asociado a un cambio de regla (cambio vs distractor) (ver Figura 14). Además esta conexión tuvo una correlación marginalmente significativa con el desempeño de la tarea, medido a través de los costes mixtos (ver Figura 15). El aumento de la conectividad entre el lóbulo parietal superior (I) y la ínsula posterior (D) correlacionó con una mejora en la puntuación de interferencia del test Stroop. El aumento de la conectividad en este enlace aumenta la puntuación de sensibilidad a la interferencia (PC-PC') que cuanto más alta más indicativa es de que el sujeto ha inhibido adecuadamente la respuesta automática. En resumen, la conectividad entre regiones parietales parece clave en el periodo de la señal anticipatoria cuando la tarea requiere tener más de una regla en la memoria de trabajo, apareció conectividad significativa para regiones parietales en todas las condiciones de tarea de alternancia (repetición vs. estándar, cambio vs repetición, cambio vs distractor) mientras que no apareció en la condición de no alternancia (distractor vs estándar). Las conexiones entre el lóbulo parietal superior izquierdo y la ínsula posterior derecha parecen claves para dar significado a la señal del cambio. Mientras que las conexiones entre hemisferios del lóbulo parietal inferior son importantes para mantener en la memoria de trabajo más de una regla en la condición de alternancia. Esto apoya la hipótesis de que los procesos de control proactivos relacionados con la preparación para el cambio se asocian con un núcleo centroparietal con fuertes conexiones frontales y posteriores en una ventana temporal muy temprana (Karayanidis et al., 2009). Sin embargo en este segundo estudio hemos podido dar más especificidad a esas conexiones, y ahora sabemos que se trata de la conexión entre el precúneo y la corteza cingulada anterior del hemisferio derecho y que también son relevantes las conexiones entre hemisferios del lóbulo parietal inferior.

También se observa en potencia una activación muy temprana en la ínsula anterior derecha (aINS, BA 48) que es sostenida hasta ventanas posteriores en los tonos de cambio en la tarea de alternancia frente a los mismos tonos en la tarea de no alternancia de reglas. Estos efectos muy tempranos relacionados con los cambios de regla podrían indexar el mantenimiento sostenido de un conjunto de reglas estímulo-response relativamente más complejo en la alternancia de reglas en comparación con las condiciones de una sola tarea. Esta propuesta sería coherente con el supuesto papel de la ínsula anterior y el opérculo frontal, como parte de la red cingulo-opercular, en el mantenimiento de la información del conjunto de elementos sensorimotrices de una tarea a lo largo de varios ensayos (Dosenbach et al., 2006; Dosenbach et al., 2008; Uddin et al., 2010). La resolución temporal limitada de los estudios de RMf dificulta la disociación de la dinámica temporal de la ínsula anterior dentro de la red cingulo-opercular (Medford & Critchley, 2010), pero los resultados de MEG actuales sugieren que la actividad sostenida relacionada con la tarea en la ínsula anterior precede a la actividad de la corteza cingulada anterior específicamente asociada al cambio durante la actualización proactiva de reglas (Shenhav et al., 2013). Lo que nuestro estudio de conectividad añade es que la sincronización en fase entre la ínsula anterior (D) y el precúneo (D) es solo importante en el periodo de la señal anticipatoria, y está relacionada con el mantenimiento de las reglas de tarea en memoria de trabajo. En el periodo de la tarjeta es la ínsula contralateral la que toma un papel relevante, y concretamente muestra conectividad significativa con el giro recto. El giro recto (BA 11) es una subdivisión anatómica de la corteza orbitofrontal medial (Amunts & Zilles, 2015). La activación de MEG durante el periodo de la señal de la corteza orbitofrontal ha sido reportada en estudios previos de cambio de reglas (Periáñez et al., 2004), consistente con roles concurrentes pero distintos de la corteza prefrontal orbitofrontal y lateral en el control del cambio de tarea (Aron, Robbins, & Poldrack, 2014). El estudio de conectividad indica que el giro recto (D) es un nodo importante, aunque durante el periodo de la tarjeta, y no tanto durante el periodo de la señal auditiva, como sugieren los estudios de potencia. De hecho dos de las tres conexiones que encontramos como significativas en el periodo de la tarjeta incluyen al giro recto (D), este se sincroniza con la ínsula anterior (I) en la condición de repetición vs estándar y distractor vs estándar, en ambos casos la tarea requiere no cambiar la regla, lo que sugiere que este par de regiones, giro recto (D) e ínsula anterior (I), no media el cambio de regla si no el mantenimiento en la rutina de la tarea, posiblemente inhibiendo la interferencia de la

información sensorial circundante (Voltz & von Cramon, 2009). Este enlace coincide con el nodo llamado por Dosenbach y colaboradores “aI/fO” (ínsula anterior y opérculo frontal) de la red cíngulo opercular encargada de mantener la tarea (Fair et al., 2007). Nuestro estudio añade que este circuito solo resulta funcionalmente significativo durante el periodo de la tarjeta. Los resultados de activación diferencial del giro recto en el periodo de la señal pueden ocurrir por una activación remanente de la intensa conexión entre giro recto (D) y la ínsula anterior (I) en el periodo de la tarjeta en situaciones de automatización de la tarea. Nuestro estudio de conectividad no refleja que el giro recto tenga participación en el periodo de la señal (ver Figura 14). Como soporte a la hipótesis de que este enlace entre la ínsula anterior y el giro recto es importante para el mantenimiento de la regla de tarea durante el control reactivo de la detección del estímulo diana y no tanto para el control cognitivo proactivo, vemos que su conectividad no correlaciona con los test neuropsicológicos, ni con los costes. Sobre el papel de la ínsula anterior discutida anteriormente como parte de la red cíngulo-opercular (Dosenbach et al., 2008), los resultados de conectividad no aportan información adicional a la ya descrita para el periodo de la señal.

Mas tardíamente (100-200 ms), el contraste entre el cambio y la tercera repetición de ensayos también reveló activaciones de MEG específicas para el cambio en una red distribuida de regiones frontoparietales, que incluyen el lóbulo frontal inferior, corteza cingulada anterior, giro cingulado, y giro supramarginal. La mayoría de las regiones fueron activadas bilateralmente y algunas mostraron un predominio del hemisferio derecho (giro supramarginal y giro recto), que abarca dos ventanas de tiempo dentro del período de la señal (Tabla 4). Una ventana temprana (100-200 ms), donde se observó actividad MEG diferencial específica del cambio en el giro frontal inferior, ínsula anterior, giro recto y giro temporal medial y superior. En una ventana posterior (200-300 ms), se produjo una actividad MEG diferencial específica de la alternancia en la corteza cingulada anterior, el giro supramarginal y el giro cingulado. Es de destacar que todos los demás contrastes examinados (cambio vs. distractor, repetición vs. estándar, distractor vs. estándar) no alcanzaron significación dentro del período de la señal.

De acuerdo con un estudio previo de MEG (Periáñez et al., 2004), observamos activación bilateral específica del cambio de la corteza cingulada anterior (BA 32). Esta

región no apareció significativa en potencia con el estudio anterior de FDR a pesar de que ha sido una de las estructuras más comentadas en los estudios de cambio de reglas. En cambio, la CCA aparece como significativamente activada con este método menos agresivo contra falsos positivos; además la CCA aparece como un nodo de conectividad significativo junto con el precúneo de mismo lado (derecho) cuando se trata de un estímulo de repetición en la tarea de alternancia frente a un estímulo estándar en la tarea de no alternancia de reglas, al no aparecer en ninguna otra comparación se puede discutir que su papel está en relación con el mantenimiento de más de una regla en memoria de trabajo. Si revisamos la literatura previa, Bayless et al. (2006) informaron de actividad máxima de la corteza cingulada anterior 260 ms después de la retroalimentación visual negativa, pero no en respuesta a las tarjetas WCST propiamente dichas. Asimismo, los estudios de RMf que usan análogos de WCST informan de la actividad de la corteza cingulada anterior ante estímulos de retroalimentación negativa (Konishi et al., 1998; Monchi et al., 2001; Nagahama et al., 1999). Cabe destacar que las señales de retroalimentación negativa en el WCST siempre solicitan un cambio en la regla para clasificar las tarjetas objetivo, y son efectivamente equivalentes a nuestras señales de cambio de regla (Barceló, 2003). Si se asume que las señales de retroalimentación se comportan como señales de cambio de regla se limita el análisis de los procesos puros del cambio, y se puede confundir los procesos relacionados con el procesamiento de la recompensa con los efectos específicos del cambio. Los presentes hallazgos de MEG argumentan que la activación de la corteza cingulada anterior en el periodo anticipatorio y específico del cambio se observó 200-300 ms después del comienzo de la señal, y este efecto no está contaminado por los efectos relacionados con el error o la recompensa. Una posible explicación para esta actividad de la corteza cingulada anterior específica de la alternancia de reglas es que refleja el control proactivo de la actualización de la regla en anticipación de la próxima tarjeta objetivo (Johnston, Levin, Koval, & Everling, 2007), pero de ser así también habría aparecido como un nodo relevante en la condición de cambio frente a repetición. Otra hipótesis, esta sí en línea con nuestros resultados, defiende que la corteza cingulada anterior es una región relacionada con la detección y resolución de conflicto en la tarea, muy asociada a la competición reglas (Hyafil, Summerfield, Koechlin, 2009; Shenhav et al., 2013 y Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S., 2004).

De acuerdo con estudios de MEG anteriores (Oh et al., 2014; Periañez et al., 2004; Wang et al., 2001), encontramos activaciones tempranas en el giro supramarginal derecho (BA 40). Se ha informado de actividad bilateral similar en el giro supramarginal y cortezas asociativas parietales adyacentes durante los períodos preparatorios antes de un cambio en las reglas en tareas análogas al WCST (Monchi et al., 2001), así como en otros paradigmas de cambio de reglas (Braver et al., 2003; Rushworth et al., 2001). El GSM aparece presente en todas las comparaciones de conectividad en el periodo de la señal y en solo una comparación en el periodo de la tarjeta, en este sentido es congruente situar al giro supramarginal participando más en la anticipación de la tarea que en la ejecución de la tarea. La activación del giro supramarginal podría reflejar la recuperación y / o actualización de la memoria de trabajo guiada por las señales anticipatoria (Periañez et al., 2004), en línea con el papel de la corteza parietal posterior (BA 40) como un nodo clave dentro una red frontoparietal involucrada en el control de cambio de tarea (Kim, et al., 2012). En este sentido se puede entender la sincronía observada entre giro supramarginal (D) y Heschl (D) en la condición de cambio vs distractor. Además, la significación funcional de este aumento en conectividad entre giro supramarginal (D) y Heschl (D) puede entenderse mejor recordando que correlacionó marginalmente con los costes de reinicio.

En resumen, las cortezas sensoriales primarias, el precúneo, los lóbulos parietales inferior y superior y la ínsula anterior mostraron actividad relacionada con la tarea durante el control proactivo. Excepto por una activación bilateral del lóbulo parietal inferior, y de acuerdo a los estudios anteriores todas estas activaciones de MEG fueron muy tempranas (<100 ms) (Simpson et al., 2011; Jensen & Tesche, 2002; Neuper & Klimesch, 2006; Onton et al., 2005; Raghavachari et al., 2006)), y se lateralizaron a la derecha, lo que es consistente con el supuesto papel de la corteza frontal derecha en tareas de atención y mantenimiento de reglas (Petersen & Posner, 2012). Las regiones que se activaron más tardíamente (100-300 ms; a saber, lóbulo frontal inferior, giro temporal medio, giro temporal superior, corteza cingulada anterior y giro supramarginal), estuvieron asociadas con el control proactivo del cambio de reglas. Siguiendo con las regiones activadas tardíamente, el giro recto y la ínsula estuvieron asociadas con el mantenimiento de las reglas de tarea durante el control reactivo (red cíngulo opercular) y el precúneo con el cambio (red frontoparietal). Las conclusiones de este estudio aportan mayor precisión anatómica a los trabajos similares anteriores

(Cooper et al., 2015). Los procesos de control proactivos relacionados con la preparación para el cambio se asociaron con la coordinación en sincronía de los lóbulos parietales inferiores entre hemisferios, con una conexión antero-posterior formada por el precúneo y la corteza cingulada anterior (derechas), y el lóbulo parietal superior izquierdo con la ínsula posterior derecha. Además, las regiones sensoriales auditivas se establecieron como moduladoras fundamentales del control específico para el cambio de regla, en concreto Heschl con el giro supramarginal y Heschl con el giro temporal medial, todas ellas observadas en el hemisferio derecho. Las conexiones más rostrales en el período de la señal estuvieron relacionadas con el mantenimiento de la tarea y son conexiones cruzadas entre hemisferios: ínsula posterior derecha con giro frontal medial izquierdo y Heschl derecha con ínsula anterior izquierda.

Durante el periodo de la tarjeta apareció como significativa la conexión entre ínsula anterior izquierda y giro recto derecho (red cíngulo opercular) en el mantenimiento de la tarea y como específico apareció sincronía entre precúneo derecho e ínsula posterior derecha. Los procesos de control reactivo relacionados con la actualización del conjunto de tareas y el control de la interferencia se asociaron con una red anteroposterior concretamente formada por precúneo derecho e ínsula posterior derecha. Esta parece ser la red a la que Karayanidis (2009) hace referencia en el rango de latencia del componente frontocentral N2 asociado con la resolución de conflictos y el control de interferencia tanto en el paradigma de alternancia de reglas como en otros paradigmas empleados para estudiar el control cognitivo de la interferencia (Karayanidis et al., 2009).

Conclusiones generales

Tras la suposición común de que el control ejecutivo frontal se requiere principalmente para la detección de estímulos diana (Posner y Petersen, 1990). Y con la visión alternativa de que el control cognitivo también se ha relacionado con la actualización anticipada de la información contextual de la tarea, una visión que destaca el papel de los procesos de control proactivo. El estudio de las redes de control proactivo y reactivo en la tarea de cambio de reglas con señal anticipatoria, análoga al WCST reveló activaciones de MEG rápidas, transitorias y específicas al cambio de regla en las regiones frontoparietales y cingulo-operculares, más específicamente se encontraron: (1) señales de MEG tempranas (100-200 ms) tras la señal de cambio (control proactivo), en las cortezas sensoriales, temporo-parietales y en la corteza prefrontal del hemisferio derecho, más concretamente en: surco calcarino, precúneo, giro frontal inferior, ínsula anterior y giro supramarginal; y (2) señales MEG más tardías tras la detección del estímulo en la ínsula anterior y posterior derecha (200-300 ms) y en la unión temporo-parietal izquierda (300-500 ms). En todos los casos, se observó una mayor intensidad de señal de MEG para las condiciones de cambio en comparación con las condiciones de repetición. Finalmente, los costes comportamentales de reinicio y las puntuaciones en la prueba de memoria de trabajo (dígitos directos) correlacionaron con las activaciones de MEG para la señal anticipatoria en nodos clave de la red frontoparietal. Nuestros hallazgos sugieren que el control cognitivo proactivo de la actualización de la regla puede implementarse rápida y transitoriamente en menos de un segundo y anticipándose a la detección de las tarjetas diana.

El trabajo de conectividad en MEG aporta precisión anatómica a los trabajos anteriores (Cooper et al., 2015). Los procesos de control proactivos relacionados con la preparación para el cambio se asociaron con la coordinación en sincronía de los lóbulos parietales inferiores entre hemisferios, con una conexión antero-posterior formada por el precúneo y la corteza cingulada anterior (derechas), y el lóbulo parietal superior izquierdo con la ínsula posterior derecha. Además, las regiones sensoriales auditivas se establecieron como moduladoras fundamentales del control específico para el cambio

de regla, en concreto Heschl con el giro supramarginal y Heschl con el giro temporal medial, todas en hemisferio derecho. Las conexiones más rostrales en el período de la señal estuvieron relacionadas con el mantenimiento de la tarea y son conexiones cruzadas entre hemisferios: ínsula posterior derecha con giro frontal medial izquierdo y Heschl derecha con ínsula anterior izquierda.

Para el periodo de la tarjeta apareció como significativa la conexión entre ínsula anterior izquierda y giro recto derecho (red cíngulo opercular) en el mantenimiento de la regla, y como conexión específica apareció sincronía entre precúneo derecho e ínsula posterior derecha. Los procesos de control reactivo relacionados con la actualización del conjunto de tareas y el control de la interferencia se asociaron con una red anteroposterior concretamente formada por precúneo derecho e ínsula posterior derecha. Esta parece ser la red a la que Karayanidis (2009) hace referencia en el rango de latencia del componente frontocentral N2 asociado con la detección y resolución de conflictos y el control de interferencia tanto en el paradigma de alternancia de reglas como en otros paradigmas de interferencia (Karayanidis et al., 2009). (Botvinick et al., 2004; Folstein & Van Petten, 2008).

En general, los resultados de este trabajo respaldan un papel importante del control cognitivo proactivo en la alternancia de reglas, con activaciones de MEG específicas de cambio rápidas y transitorias que se encuentran en los nodos clave de las redes frontoparietal ventral y cíngulo-opercular. Estos resultados concuerdan con la evidencia conductual y electrofisiológica que respalda un papel del control proactivo (anticipatorio) en la alternancia de reglas (Adrover-Roig & Barceló, 2010; Karayanidis et al., 2009), así como con evidencia RMf sobre el papel de una red frontoparietal distribuida para un rendimiento eficiente tanto del WCST (Monchi et al., 2001) como del cambio de tareas con señales anticipatorias (Dosenbach et al., 2008). Nuestros hallazgos tienen implicaciones prácticas para la práctica clínica, ya que en ausencia de un tiempo de preparación suficiente (es decir, intervalos entre ensayos de menos de un segundo), los pacientes pueden ser más propensos a cometer errores durante la posterior detección y evaluación del estímulo diana.

Con este trabajo hemos podido demostrar que una parte importante del control cognitivo es proactiva, y se realiza en anticipación de la tarjeta diana. A pesar de lo que

se ha defendido tradicionalmente (p.ej., Posner y Petersen, 1990, 2012) que el control cognitivo sobre todo es para resolver la interferencia ante los estímulos diana (tarjetas del WCST). También hemos visto que se activan muchas regiones frontales, temporo-parietales y visuales para reconfigurar todos los elementos sensoriales, motores y sensoriomotores que permiten aplicar una nueva regla de clasificación, y todo esto ocurre en menos de 500 ms, y mucho antes de ver la tarjeta diana. Además, estas regiones sensoriales tienen un papel relevante en el control cognitivo, no son meros receptores de información. Además la reconfiguración de toda la red atencional en respuesta a las señales de cambio, no conlleva siempre una peor ejecución (debido a la sobrecarga cognitiva), sino que todavía puede haber más sobrecarga o quizás interferencia y una peor ejecución la primera vez que se repite la regla.

Referencias

- Achiron, A., Chapman, J., Tal, S., Bercovich, E., Gil, H., Achiron, A. (2013) Superior temporal gyrus thickness correlates with cognitive performance in multiple sclerosis. *Brain Struct Funct*, 218:943-50.
- Accolla, E. A., Herrojo Ruiz, M., Horn, A., Schneider, G.-H., Schmitz-Hübisch, T., Draganski, B., ... Accolla, E. (2016). Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain*, 139(9), 1–13.
- Adrover-Roig, D., & Barceló, F. (2010). Individual differences in aging and cognitive control modulate the neural indexes of context updating and maintenance during task switching. *Cortex*, 46(4), 434–450.
- Allport, A., Styles, E., & Hsieh, S. (1994). Shifting intentional set: exploring the dynamic control of tasks. In *attention and performance XV: Conscious and nonconscious information processing* (pp. 421–452).
- Allport, A., & Wylie, G. (1999). Task-switching: Positive and negative priming of task-set. In *Attention, space and action: Studies in cognitive neuroscience* (pp. 273–296).
- Allport, A., & Wylie, G. (2000). Task Switching, Stimulus-Response Bindings, and Negative Priming. *Control of Cognitive Processes*, 35–70.
- Altmann, E. M. (2007). Cue-independent task-specific representations in task switching: evidence from backward inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning memory and cognition*, 33(5), 892–899.
- Altmann, E. M., & Gray, W. D. (2008). An integrated model of cognitive control in task switching. *Psychological review*, 115(3), 602–639.
- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic mapping of the human brain beyond

- Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107.
- Anderson, J. R. (1982). Acquisition of cognitive skill. *Psychological review*, 89(4), 369.
- Anderson, J. (1983). The architecture of cognition. *Cambridge, Mass.: Harvard University Press*, 345.
- Ardid, S., Wang, X.-J., & Compte, A. (2007). An integrated microcircuit model of attentional processing in the neocortex. *Journal of Neuroscience*, 27(32), 8486–8495.
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3743–3752.
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 26(9), 2424–2433.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Ashwal, S., & Rust, R. (2003). Child neurology in the 20th century. *Pediatric Research*, 53(2), 345–361.
- Aston-Jones, G. (2005). Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep medicine*, 6, S3-S7.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 49(1), 5-28.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47–89.
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 193–200.

- Badre, D., & Frank, M. J. (2012). Mechanisms of hierarchical reinforcement learning in cortico-striatal circuits 2: Evidence from fMRI. *Cerebral Cortex*, 22(3), 527–536.
- Baillet, S., Mosher, J. C., & Leahy, R. M. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18(6), 14–30.
- Barber, A. D., & Carter, C. S. (2005). Cognitive control involved in overcoming prepotent response tendencies and switching between tasks. *Cerebral Cortex*, 15(7), 899–912.
- Barceló, F. (2003). The Madrid card sorting test (MCST): A task switching paradigm to study executive attention with event-related potentials. *Brain Research Protocols*, 11(1), 27–37.
- Barcelo, F., & Knight, R. T. (2007). An information-theoretical approach to contextual processing in the human brain: evidence from prefrontal lesions. *Cerebral cortex*, 17(suppl_1), i51-i60.
- Barcelo, F., Suwazono, S., & Knight, R. T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nat Neurosci*, 3(4), 399–403.
- Baumgarten, T. J., Schnitzler, A., & Lange, J. (2015). Beta oscillations define discrete perceptual cycles in the somatosensory domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(39), 12187–12192.
- Bayless, S. J., Gaetz, W. C., Cheyne, D. O., & Taylor, M. J. (2006). Spatiotemporal analysis of feedback processing during a card sorting task using spatially filtered MEG. *Neuroscience Letters*, 410(1), 31–36.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–652.

- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546.
- Botvinick, M. M., Niv, Y., & Barto, A. C. (2009). Hierarchically organized behavior and its neural foundations: A reinforcement learning perspective. *Cognition*, 113(3), 262–280.
- Boutros, N., Fraenkel, L., & Feingold, A. (2005). A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 17(4), 455-464.
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in cognitive sciences*, 16(2), 106-113.
- Braver, T. S., & Barch, D. M. (2002). A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 809-817.
- Braver, T. S., Reynolds, J. R., & Donaldson, D. I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron*, 39(4), 713-726.
- Buchler, N. G., Hoyer, W. J., & Cerella, J. (2008). Rules and more rules: The effects of multiple tasks, extensive training, and aging on task-switching performance. *Memory and Cognition*, 36(4), 735–748.
- Buckholtz, J. W. (2015). Social norms, self-control, and the value of antisocial behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 3, 122-129.
- Buzsáki, G., & Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: Implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(4), 345–367.
- Cohen, J. D., Braver, T. S., & O'Reilly, R. C. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*.

- Series B, Biological Sciences*, 351(1346), 1515–27.
- Cohen, J. D., Dunbar, K., & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: A parallel distributed processing account of the stroop effect. *Psychological Review*, 97(3), 332–361.
- Cohen, J. D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, Cortex, and Dopamine: A Connectionist Approach to Behavior and Biology in Schizophrenia. *Psychological Review*, 99(1), 45–77.
- Colby, C. L., & Goldberg, M. E. (1999). Space and attention in parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 319–49.
- Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, 83(1), 238–251.
- Cole, M. W., Laurent, P., & Stocco, A. (2013). Rapid instructed task learning: A new window into the human brain’s unique capacity for flexible cognitive control. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*.
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*, 16(9), 1348–1355.
- Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *NeuroImage*, 37(1), 343–360.
- Cole, M. W., Yarkoni, T., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2012). Global Connectivity of Prefrontal Cortex Predicts Cognitive Control and Intelligence. *Journal of Neuroscience*, 32(26), 8988–8999.
- Cooper, P. S., Wong, A. S. W., Fulham, W. R., Thienel, R., Mansfield, E., Michie, P. T., & Karayanidis, F. (2015). Theta frontoparietal connectivity associated with proactive and reactive cognitive control processes. *NeuroImage*, 108, 354–363.

- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, 58(3), 306–324.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215.
- Cronin, M. J., Wang, N., Decker, K. S., Wei, H., Zhu, W.-Z., & Liu, C. (2017). Exploring the origins of TE-dependent QSM measurements in healthy tissue and cerebral microbleeds. *NeuroImage*, 149(October 2016), 98–113.
- Da Silva, F. L. (2010). EEG: Origin and measurement. In *EEG - fMRI: Physiological Basis, Technique, and Applications* (pp. 19–38).
- Daw, N. D., O’Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441(7095), 876–879.
- Deco, G., & Rolls, E. T. (2005). Attention, short-term memory, and action selection: A unifying theory. *Progress in Neurobiology*, 76(4), 236–256.
- Dehaene, S., & Changeux, J.-P. (1991). The Wisconsin Card Sorting Test: Theoretical analysis and modeling in a neuronal network. *Cerebral Cortex*, 1(1), 62–79.
- DeJong, R. (2000). *An intention-activation account of residual switch cost. Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII.*
- Derrfuss, J., Brass, M., Neumann, J., & Von Cramon, D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and stroop studies. In *Human Brain Mapping* (Vol. 25, pp. 22–34).
- Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 193–222.
- Di Girolamo, G. J., Kramer, A. F., Barad, V., Cepeda, N. J., Weissman, D. H., Milham, M. P. and McAuley, E. (2001). General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: A fMRI investigation of tasks-switching.

NeuroReport, 12(9), 2065–2071.

Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in cognitive sciences*, 12(3), 99-105.

Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A., ... & Schlaggar, B. L. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11073-11078.

Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A., & Schlaggar, B. L. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11073-11078.

Dosenbach, N. U., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., & Petersen, S. E. (2006). A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50(5), 799-812.

Dreher, J.-C., & Berman, K. F. (2002). Fractionating the neural substrate of cognitive control processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(22), 14595–600.

Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, 23(10), 475–483.

Egner, T. (Ed.). (2017). *The Wiley Handbook of Cognitive Control*. John Wiley & Sons.

Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (2005). Prospective memory: Multiple retrieval processes. *Current Directions in Psychological Science*.

Ekstrom, A. D., Caplan, J. B., Ho, E., Shattuck, K., Fried, I., & Kahana, M. J. (2005). Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*, 15(7),

881-889.

Elchlepp, H., Best, M., Lavric, A., & Monsell, S. (2017). Shifting attention between visual dimensions as a source of switch costs. *Psychological Science*, 28(4), 470–481.

Eliasmith, C. (2012). How to build a brain : A Neural Architecture for Biological Cognition. *Learning*, 422.

Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo?. *Current opinion in neurobiology*, 20(2), 156-165.

Fair, D. a, Schlaggar, B. L., Cohen, A. L., Miezin, F. M., Dosenbach, N. U. F., Wenger, K. K., ... Petersen, S. E. (2007). A method for using blocked and event-related fMRI data to study “resting state” functional connectivity. *NeuroImage*, 35(1), 396–405.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152–170.

Forstmann, B. U., Brass, M., & Koch, I. (2007). Methodological and empirical issues when dissociating cue-related from task-related processes in the explicit task-cuing procedure. *Psychological Research*, 71(4), 393–400.

Garnier, J., & Papanicolaou, G. (2009). Passive sensor imaging using cross correlations of noisy signals in a scattering medium. *SIAM Journal on Imaging Sciences*, 2(2), 396–437.

Geana, A., Wilson, R. C., Daw, N., & Cohen, J. D. (2016). Boredom, information-seeking and exploration. *Proceedings of the 38th Annual Conference of the Cognitive Science Society*, 1751–1756.

- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13473–13480.
- Hakun, J. G., Zhu, Z., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2015). Evidence for reduced efficiency and successful compensation in older adults during task switching. *Cortex*, 64, 352–362.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413–497.
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 83.
- Hénaff, M. A., Bayle, D., Krolak-Salmon, P., & Fonlupt, P. (2010). Cortical dynamics of a self driven choice: A MEG study during a card sorting task. *Clinical Neurophysiology*, 121(4), 508–515.
- Hunt, A. R., & Klein, R. M. (2002). Eliminating the cost of task set reconfiguration. *Memory and Cognition*, 30(4), 529–539.
- Hyafil, A., Summerfield, C., & Koechlin, E. (2009). Two Mechanisms for Task Switching in the Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 29(16), 5135–5142.
- Jäncke, L., Mirzazade, S., & Joni Shah, N. (1999). Attention modulates activity in the primary and the secondary auditory cortex: A functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Neuroscience Letters*, 266(2).
- Jensen, A. R., & Rohwer, W. D. Jr., (1966). The Stroop color-word test: A review. *Acta Psychologica (Amsterdam)*, 25, 36–93.
- Jensen, O., & Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci*, 15(8), 1395–1399.
- Jerbi, K., Ossandón, T., Hamamé, C. M., Senova, S., Dalal, S. S., Jung, J., ... Lachaux, J.

- P. (2009). Task-related gamma-band dynamics from an intracerebral perspective: Review and implications for surface EEG and MEG. *Human Brain Mapping*.
- Johnston, K., Levin, H. M., Koval, M. J., & Everling, S. (2007). Top-Down Control-Signal Dynamics in Anterior Cingulate and Prefrontal Cortex Neurons following Task Switching. *Neuron*, 53(3), 453–462.
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1973). On the psychology of prediction. *Psychological Review*, 80(4), 237–251.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). The Boston Naming test (2nd ed.). Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins. Boston Diagnostic Aphasia Examination.
- Karayanidis, F., Coltheart, M., Michie, P. T., & Murphy, K. (2003). Electrophysiological correlates of anticipatory and poststimulus components of task switching. *Psychophysiology*, 40(3), 329–348.
- Karayanidis, F., & Jamadar, S. D. (2014). Event-related potentials reveal multiple components of proactive and reactive control in task switching. *Task Switching and Cognitive Control*, 200–236.
- Karayanidis, F., Mansfield, E. L., Galloway, K. L., Smith, J. L., Provost, A., & Heathcote, A. (2009). Anticipatory reconfiguration elicited by fully and partially informative cues that validly predict a switch in task. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 9(2), 202–215.
- Khader, P. H., Jost, K., Ranganath, C., & Rösler, F. (2010). Theta and alpha oscillations during working-memory maintenance predict successful long-term memory encoding. *Neuroscience Letters*, 468(3), 339–343.
- Kim, C., Cilles, S. E., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2012). Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: A Meta-

- Analysis. *Human brain mapping*, 33(1), 130-142.
- Knyazev, G. G. (2012). EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 677-695.
- Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(6), 229–235.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K., & Miyashita, Y. (1998). Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature Neuroscience*, 1, 80–84.
- Kriete, T., Noelle, D. C., Cohen, J. D., & O'Reilly, R. C. (2013). Indirection and symbol-like processing in the prefrontal cortex and basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(41), 16390–16395.
- Laming, D. R. J. (1968). Information theory of choice-reaction times.
- Lehericy, S., Vaillancourt, D. E., Seppi, K., Monchi, O., Rektorova, I., Antonini, A., ... Siebner, H. R. (2017). The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward. *Movement Disorders*, 32(4), 510–525.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). Neuropathology for Neuropsychologists. In *Neuropsychological Assessment* (pp. 179–345).
- Lindsay, D. S., & Jacoby, L. L. (1994). Stroop process dissociations: The relationship between facilitation and interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(2), 219–234.
- Logan, G. D., & Schneider, D. W. (2006). Interpreting instructional cues in task switching procedures: The role of mediator retrieval. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 32(2), 347–363.
- Logan, G. D., & Zbrodoff, N. J. (1979). When it helps to be misled: Facilitative effects of

- increasing the frequency of conflicting stimuli in a Stroop-like task. *Memory & Cognition*, 7(3), 166–174.
- Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure and Function*, 214(5–6), 535–549.
- Meiran, N. (2000). Modeling cognitive control in task-switching. *Psychological Research*, 63(3–4), 234–249.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5–6), 655–667.
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 59–65.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 21, 7733–7741.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in cognitive sciences*, 7(3), 134–140.
- Mormann, F., Lehnertz, K., David, P., & Elger, C. (2000). Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3–4), 358–369.
- Murakami, S., & Okada, Y. (2006). Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *Journal of Physiology*, 575(3), 925–936.
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Sawamoto, N., ...

- Shibasaki, H. (1999). Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *NeuroImage*, 10(2), 193–199.
- Nelson, S. M., Dosenbach, N. U. F., Cohen, A. L., Wheeler, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Structure and Function*, 214(5–6), 669–680.
- Neuper, C., & Klimesch, W. (2006). Introduction: 30 years of ERD/ERS research. *Progress in Brain Research*, 159, ix–xi.
- Nichols, T., & Holmes, A. (2003). Nonparametric Permutation Tests for Functional Neuroimaging. In *Human Brain Function: Second Edition* (pp. 887–910).
- Niedermeyer, E., & da Silva, F. L. (Eds.). (2005). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to Action. *Consciousness & Self-Regulation*, 4, 1–18.
- Oh, A., Vidal, J., Taylor, M. J., & Pang, E. W. (2014). Neuromagnetic correlates of intra- and extra-dimensional set-shifting. *Brain and Cognition*, 86(1), 90–97.
- Onton, J., Delorme, A., & Makeig, S. (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. *NeuroImage*, 27(2), 341–356.
- Periáñez, J. A., & Barceló, F. (2009). Updating sensory versus task representations during task-switching: Insights from cognitive brain potentials in humans. *Neuropsychologia*, 47(4), 1160–1172.
- Periáñez, J. A., Maestú, F., Barceló, F., Fernández, A., Amo, C., & Ortiz Alonso, T. (2004). Spatiotemporal brain dynamics during preparatory set shifting: MEG evidence. *NeuroImage*, 21(2), 687–695.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years

- after. *Annual review of neuroscience*, 35, 73-89.
- Platt, B., & Riedel, G. (2011). The cholinergic system, EEG and sleep. *Behavioural Brain Research*.
- Poljac, E., Koch, I., & Bekkering, H. (2009). Dissociating restart cost and mixing cost in task switching. *Psychological Research*, 73(3), 407–416.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42.
- Quiroga, R. Q., Kraskov, a., Kreuz, T., & Grassberger, P. (2001). On the performance of different synchronization measures in real data: a case study on EEG signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 65(4 Pt 1), 32.
- Rabbitt, P. M. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of Experimental Psychology*, 71(2), 264–272.
- Raghavachari, S., Lisman, J. E., Tully, M., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., & Kahana, M. J. (2006). Theta oscillations in human cortex during a working-memory task: evidence for local generators. *Journal of Neurophysiology*, 95(3), 1630–1638.
- Rogers, R., & Monsell, S. (1995). Cost of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology. General*, 124(2), 207–231.
- Rosen, V. M., & Engle, R. W. (1997). The role of working memory capacity in retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, 126, 211–227.
- Rougier, N. P., Noelle, D. C., Braver, T. S., Cohen, J. D., & O'Reilly, R. C. (2005). Prefrontal cortex and flexible cognitive control: Rules without symbols. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(20), 7338–7343.
- Rubinstein, J. S., Meyer, D. E., & Evans, J. E. (2001). Executive control of cognitive processes in task switching. *Journal of Experimental Psychology*, 27(4), 763–797.
- Rushworth, M. F. S., Ellison, A., & Walsh, V. (2001). Complementary localization and

- lateralization of orienting and motor attention. *Nature Neuroscience*, 4(6), 656–661.
- Rushworth, M. F. S., Passingham, R. E., & Nobre, A. C. (2002). Components of switching intentional set. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(8), 1139–1150.
- Schneider, W., & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84(1), 1–66.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.
- Shenhav, A., Botvinick, M., & Cohen, J. (2013). The expected value of control: An integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, 79(2), 217–240.
- Simpson, G. V., Weber, D. L., Dale, C. L., Pantazis, D., Bressler, S. L., Leahy, R. M., & Luks, T. L. (2011). Dynamic activation of frontal, parietal, and sensory regions underlying anticipatory visual spatial attention. *Journal of Neuroscience*, 31(39), 13880–13889.
- Spreeen, O., & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Spironelli, C., & Angrilli, A. (2009). EEG delta band as a marker of brain damage in aphasic patients after recovery of language. *Neuropsychologia*, 47(4), 988–994.
- Stelzel, C., Basten, U., & Fiebach, C. J. (2011). Functional connectivity separates switching operations in the posterior lateral frontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3529–3539.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*,

53(1), 1–25.

- Tzelgov, J., Henik, A., & Berger, J. (1992). Controlling Stroop effects by manipulating expectations for color words. *Memory & Cognition*, 20(6), 727–735.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2010). Typical and atypical development of functional human brain networks: insights from resting-state FMRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(May), 21.
- Uutela, K., Taulu, S., & Hämäläinen, M. (2001). Detecting and correcting for head movements in neuromagnetic measurements. *NeuroImage*, 14(6), 1424–1431.
- Van Loy, B., Liefvooghe, B., & Vandierendonck, A. (2010). Cognitive control in cued task switching with transition cues: Cue processing, task processing, and cue-task transition congruency. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(10), 1916–1935.
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*.
- Volz, K. G., & von Cramon, D. Y. (2009). How the orbitofrontal cortex contributes to decision making—a view from neuroscience. *Progress in brain research*, 174, 61–71.
- Von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: From local gamma to long range alpha/theta synchronization. In *International Journal of Psychophysiology* (Vol. 38, pp. 301–313).
- Wang, L., Kakigi, R., & Hoshiyama, M. (2001). Neural activities during Wisconsin Card Sorting Test--MEG observation. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 12(1), 19–31.
- Waszak, F., Hommel, B., & Allport, A. (2003). Task-switching and long-term priming: Role of episodic stimulus-task bindings in task-shift costs. *Cognitive Psychology*.

- Weschler, D. WAIS-III (1999). Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual técnico. Madrid: TEA Ediciones.
- Wylie, G., & Allport, A. (2000). Task switching and the measurement of “switch costs.” *Psychological Research*, 63(3–4), 212–233.
- Yu, A. J., & Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*, 46(4), 681–692.
- Zijlmans, J. C. M. (2010). The Role of Imaging in the Diagnosis of Vascular Parkinsonism. *Neuroimaging Clinics of North America*.
- Zwosta, K., Ruge, H., Goschke, T., & Wolfensteller, U. (2018). Habit strength is predicted by activity dynamics in goal-directed brain systems during training. *NeuroImage*, 165(March 2017), 125–137.

